FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

PARIS

ANNÉE 1973 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Bertrand CARDI

Né le 26 Octobre 1946 à Rabat (Maroc)

présentée et soutenue publiquement le 1973

LES OSTÉOLYSES AU COURS DES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

(à l'occasion d'une observation)

Président: **Mr Michel BOIRON**, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

PARIS

ANNÉE 1973 **N°**

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Bertrand CARDI

Né le 26 Octobre 1946 à Rabat (Maroc)

présentée et soutenue publiquement le **1973**

LES OSTÉOLYSES AU COURS DES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

(à l'occasion d'une observation)

Président: **Mr Michel BOIRON**, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

Professeurs titulaires

MM. ANDRE R.	Hématologie	MM. GOSSET J.	Chirurgie
BRICOUT F.	Bactério-Virologie	GOLVAN Y.J.	Parasitologie
BRISSAUD H.	Pédiatrie	HUGELIN A.	Physiologie
BROCARD R.	Médecine	LAPLANE R.	Pédiatrie
CATINAT J.	Cardiologie	LE LORIER G.	Obstétrique
CERBONNET G.	Chirurgie	LOEPER J.	Médecine expérimentale- Immunologie
CHALUT J.	Radiologie		
CHERIGIE Ed.	Radiologie		
CHIGOT P.L.	Chirurgie Infantile	LOYGUE J.	Chirurgie
CONTAMIN Fr.	Neurologie	MAROIS M.	Histologie
CONTE M.	Médecine	MERGER R.	Obstétrique
DAGUET L.	Bactériologie	MILHAUD G.	Biophysique
DEBRAY J.	Médecine	NICK J.	Neurologie
DRY J.	Médecine	ORCEL L.	Anatomie Pathologique
DUHAMEL G.	Hématologie	PERRAULT M.	Médecine
FLABEAU F.	Chirurgie	PICARD J.	Biochimie
GERBEAUX J.	Thérapeutique	POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
GIRARD F.	Physiologie	POLONOVSKI J.	Biochimie
		RICHET G.	Néphrologie

Professeurs sans chaire

MM. ARDAILLOU R.	Physiologie	MM. MALAFOSSE M.	Chirurgie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie	PIERON R.	Pneumo-Phtisiologie
MM. GUIRAUDON G.	Anatomie	ROUX Ch.	Embryologie
LASFARGUES G.	Pédiatrie	WARGON H.	Médecine Expérimentale

...1...

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	AKOUN G.	Médecine		HUGUIER M.	Chirurgie
	ALBY J.M.	Psychiatrie		KRULIK	Médecine générale
	AMSTUTZ P.	Réanimation		LAUGIER A.	Radiologie
	APOIL A.	Orth. Traum.		LEVY V. G.	Médecine
Mme	ARON D.	Ophtalmo		MENSCH B.	Biophysique
MM.	ATTAL C.	Pédiatrie		MERY J. Ph.	Nephrologie
	BAUX S.	Chirurgie	Mme	MIGNON Fr.	Néphrologie
	BOURY G.	Chirurgie	MM.	NAJMAN A.	Hématologie
	CHEYMOL G.	Pharmacologie		NICOLLE M.	Neurologie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.		OPOLON J.	Médecine
	CLOAREC M.	Médecine		PAQUELIN Fr.	O.R.L.
Mme	COMBRISSON A.	Hématologie		PISSARO B.	Médecine Préventive
MM.	DECROIX G.	Pneumo-Phtisio		RAMPINI Cl.	Biochimie
	DELIGNE P.	Anesthésiologie		RICHARDET J.M.	Pédiatrie
	DOYON D.	Radiologie		ROLAND J.	Anat. Pathologie
	FONTAINE J.L.	Pédiatrie		SALAT J.	Obstétrique
	GAUTIER H.	Physiologie		SALMON Ch.	Hématologie
	GRUNER M.	Chirurgie Infantile		SANTARELLI J.	Obstétrique
				WEINMANN S.	Biochimie
	GUILMET Cl.	Anesthésiologie		WITCHITZ S.	Cardiologie
	HERMAN D.	Médecine			
	HUGUET Cl.	Chirurgie			

	BARRITAULT L.	Biophysique (ff)	THOMAS M.	Médecine (ff)
	BODIN	Médecine (ff)	VERGEZ P.	Bactériologie (ff)
	BIGOT R.	Radiologie (ff)		

ENSEIGNANTS ASSOCIES

M.C.A. M. ELIAKIS E. Médecine légale

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

M.C.A. M. KIRSCH F. Physiologie Biochimique

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

MM.	ETIENNE	MM.	BENSAUDE	MM.	ZENATTI
	LEGRAND		DUPUIS		NATALI
	BERTHET		MICHAUD		ROMEO
	FASANO		CRIMAIL		LAMBERT
	ROISIN		WEILL		CHASSERANT
	VIALAS		FORTESA	MME	TAQUET

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM.	BRUEZIERE	Chirurgie infantile
	CRISTOL	Cardiologie
	DUNET	Endocrinologie
	LOFFREDO	Obstétrique

ATTACHES D'ENSEIGNEMENT

MM.	CASASSUS	Cardiologie	MM.	MIGNOT	Neurologie
	COUVREUR	Thérapeutique		SAUVAN	Cardiologie
	Des LAURIERS	Neurologie		VANNIER	Pneumologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie		POULET	
	ABITBOL			RACHINEL	
	MARTEAU			DUCAN	
	GAMERMANN			LEWKOWICZ	
	JOANNIDES			MEILLAUD	
	MAUGENEST				

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548022_0022

P L A N

P R E M I E R E P A R T I E

INTRODUCTION
HISTOIRE DE LA MALADIE
ANTECEDENTS
EXAMEN CLINIQUE
ETUDE DU SANG PERIPHERIQUE
CYTOLOGIE D'ORGANES
BILAN RADIOGRAPHIQUE ET ISOTOPIQUE
EVOLUTION
- jusqu'en 1970
- à partir de 1970

D E U X I E M E P A R T I E

RAPPEL DES DONNEES HISTOLOGIQUES DE LA BIOPSIE OSSEUSE
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES LESIONS OSSEUSES

T R O I S I E M E P A R T I E

ETUDE DES DONNEES DE LA LITTERATURE AU COURS DES
SPLENOMEGALIES MYELOIDES
LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE
POLYGLOBULIE ESSENTIELLE
THROMBOCYTEMIE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

LA PRESENTE ETUDE COMPORTERA TROIS PARTIES :

- la première où sera présentée une observation exceptionnelle d'une splénomégalie myéloïde découverte en 1955, qui a évolué pendant 15 ans sans aucun traitement avec une augmentation progressive mais peu importante du volume de la rate alors que le type histologique était celui d'une S.M.III. Au bout de I5 ans, le problème hématologique va passer au second plan derrière le problème osseux, avec l'apparition d'une tumeur du fémur en apparence maligne conduisant rapidement à l'amputation avec le diagnostic d'ostéosarcome. Les lésions ont malgré tout continué d'évoluer pendant deux ans avec apparition des mêmes images sur l'autre fémur et le moignon restant alors que la radio pulmonaire restait normale. C'est l'autopsie qui finalement a prouvé qu'il n'existait pas de signe de sarcome.

- la deuxième partie représente le diagnostic différentiel. Aprés un rappel des différentes lésions histologiques rencontrées au cours des splénomégalies myéloïdes, nous étudierons les différentes possibilités de diagnostic que pouvaient évoquer les cliniciens en discutant tout particulièrement les signes qui ont fait penser à un ostéosarcome ou à un réticulosarcome et en essayant de retrouver les signes du diagnostic avant l'autopsie.

- la troisième partie enfin sera consacrée à un examen des grandes séries de la littérature qui montrera que des lésions semblables n'ont jamais été retrouvées dans les splénomégalies myéloïdes et trés rarement dans les leucémies myéloïdes chroniques rendant d'autant plus intéressantes les constatations de cette observation bien que les résultats d'un seul cas doivent toujours être analysés avec prudence.

PREMIERE PARTIE

Madame D. F., 40 ans, sténo-dactylo est adressée par son médecin traitant dans le service de Monsieur le Professeur Jean BERNARD, en juin 1955 pour :

- anémie
- asthénie
- associées à un psoriasis étendu

H I S T O I R E DE LA M A L A D I E

Il est difficile d'apprécier le temps de latence entre le premier symptome et la date du diagnostic.

En effet, on ne retrouve pas de début précis: depuis de nombreuses années, la malade est souvent fatiguée, son entourage la trouve pâle. On ne retrouve aucun signe fonctionnel précis, peut-être une accentuation de l'asthénie depuis 6 mois.

En avril, elle consulte un médecin qui fait un examen hématologique montrant outre l'anémie, la présence d'une myélémie et l'adresse à Monsieur le Professeur Jean BERNARD.

Quelques signes négatifs:

- pas d'anorexie
- pas d'amaigrissement
- pas de douleurs abdominales
- pas de syndrome hémorragique
- pas de troubles digestifs

A N T E C E D E N T S

I°) Depuis 1938 psoriasis évoluant par poussées surtout hibernales, très étendu actuellement, ayant reçu de nombreux traitements locaux mais jamais de corticothérapie par voie générale.

2°) Une ovariectomie avec salpingectomie bi-latérales en juin 1950 en raison de règles abondantes (deux accouchements en 1937 et 1941 ayant été eux-mêmes très hémorragiques), méno- métrorragies que l'on avait cru pouvoir rapporter à une ovarite scléro-kystique.

3°) Aucun autre antécédent:

- infectieux (tuberculose, paludisme, amibiase, hépatite virale)
- cancéreux, pas de maladie de VAQUEZ
- toxique ni radiothérapique
- pas de goutte associée

E X A M E N

- La malade est un peu pâle, apyrétique

- On ne note pas d'amaigrissement

- La rate n'est pas retrouvée lors d'un premier examen, cependant lors du deuxième examen, elle est nettement palpable, modérément augmentée de volume (2 travers de doigt).

- Pas d'hépatomégalie

- Pas d'adénopathies

- Le psoriasis est etendu aux avant-bras, aux bras, et surtout au thorax et au dos où il prédomine.

E T U D E DU S A N G P E R I P H E R I Q U E

LES GLOBULES ROUGES:

Anémie à 3,1 millions par millimètre cube avec une valeur globulaire de 1 et 65% d'hémoglobine.

L'aspect morphologique des hématies est caractérisé par anisocytose, poïkilocytose, avec hématies en larme et de forme allongée, et polychromatophilie.

De plus érythroblastémie modérée à 3%.

LES GLOBULES BLANCS:

La leucocytose est de 5000 globules blancs par millimètre cube avec 83% de polynucléaires neutrophiles, 5% de lymphocytes et 10% de monocytes.

Surtout on note l'existence d'une myélémie.

La répartition dans le sang périphérique est la suivante:

Myéloblates ----------1

Promyélocytes ----------3

Myélocytes neutrophiles -------- 11

Métamyélocytes neutrophiles ---- 13

soit une myélémie à 28% portant surtout sur les formes mûres.

LES PLAQUETTES:

Leur taux est de 225.000 sans altération notable de leur forme ni de leur taille.

BILAN DE LA COAGULATION:

- temps de saignement et de coagulation normaux
- temps de QUICK à 52%
- rétractation du caillot positive
- Le docteur CAEN trouve une notable diminution du facteur antihémophilique A.

Au total, devant cette anémie normochrome en juin 1955, ce sont essentiellement des altérations qualitatives de l'hémogramme, anomalies de forme et d'affinité tinctoriale des hématies, présence sur la lame d'érythroblastes, de granulocytes immatures qui ont permis de soupçonner la nature érythromyéloïde de la splénomégalie..

C Y T O L O G I E D ' O R G A N E S

LE MYELOGRAMME:

La dureté de l'os est normale.

La moëlle sternale est polymorphe mais peu riche, ce contraste entre la splénomégalie et l'absence de lésion à la ponction médullaire étant un argument d'orientation supplémentaire.

LE SPLENOGRAMME :

En juin 1955 a fait la preuve d'une métaplasie érythromyéloïde.

B I L A N R A D I O G R A P H I Q U E E T I S O T O P I Q U E

Le diagnostic de splénomégalie myéloïde posé, un bilan est demandé comprenant :

- des radiographies du squelette qui sont normales. (voir cliché de bassin n°) 1 du 16-6-1955)

- une biopsie osseuse n'est pas pratiquée à ce moment, ni le dosage des phosphatases alcalines leucocytaires et les examens chromosomiques.

- Une étude isotopique faite par le docteur BOIRON

Epreuve au fer radioactif en novembre 1955 montrant:

- un renouvellement du fer plasmatique modérément diminué.

- Une incorporation dans les globules rouges légèrement diminuée.

- l'exploration par voie externe prouve que tous les territoires médullaires fonctionnent mais moins que normalement.

La rate et à un moindre degré le foie sont érythropoïétiques mais la rate n'est pas hémolytique de façon franche.

Epreuve au chrome radioactif en février 1966 montrant une diminution de la durée de vie des érythrocytes, la moitié de la radioactivité ayant disparu en 15 jours.

En résumé : " le cas semble se caractériser par une hypoplasie médullaire modérée avec raccourcissement de la durée de vie des hématies.

La rate est érythropoïétique mais ne semble pas à elle seule responsable de la destruction des globules rouges.

E V O L U T I O N

JUSQU'EN 1970

L'évolution de la maladie va être très longue et paisible pendant 15 ans.

On note ainsi une augmentation progressive du volume de la splénomégalie, (voir tableaux), qui atteint l'ombilic en 1969.

De même, il n'existait pas d' hépatomégalie initiale ; celle-ci a débuté en 1967 pour déborder d'environ trois travers de doigt le gril costal en 1970.

Des adénopathies sont aussi apparues secondairement, assez nombreuses mais de dimensions modestes, au niveau des aires inguinales, axillaires gauches, sous angulo-maxillaire, droite en particulier.

On peut noter dans l'histoire de Madame D.

- une paralysie faciale périphérique gauche en 1962 qui a contribué à la découverte d'une ostéopétrose de la base du crane, (voir cliché n° 3 du 5-9-1962) sans qu'il soit possible d'établir entre eux, un rapport.

L'étiologie " a frigore " de cette paralysie reste vraisemblable.

Le cliché du bassin de la même époque (voir cliché n°2 du 5-9-1962) ne permet pas de retrouver d'autres lésions osseuses dues à la spénomégalie myéloïde.

- une lithiase vésiculaire, décelée en novembre 1967 à la suite de coliques hépatiques.

Il est difficile de prouver l'aggravation de la sclérose médullaire.

En effet deux biopsies osseuses ont été ratées.

- l'une en 1956 lors du bilan initial,
- l'autre en 1961.

Nous avons seulement le prélèvement de janvier 1970 (Dr RIPAULT) montrant un aspect de S.M. III. (nous ferons plus tard un rappel histologique des lésions osseuses retrouvées au cours des splénomégalies myéloïdes).

Nous ne pouvons donc nous baser que sur les éventuelles manifestations de cette insuffisance médullaire.

Chez notre malade, l'hémogramme est resté relativement constant pendant 15 ans (voir tableaux).

- pas d'aggravation nette de l'anémie qui est stable à des chiffres de 3 à 4 millions.
- il n'a jamais existé de leucocytose notable.
- les plaquettes,parfois avec des formes macrocytaires et dysmorphiques sont restées longtemps à des chiffres normaux, avec cependant des fléchissements importants : fin 1968, 40.000/mm3 et début 1969, 60.000mm3.

La ponction splénique montre une métaplasie érythromyéloïde en 1961 beaucoup plus importante qu'en 1955.

Radiologiquement en dehors d'une ostéopétrose de la base du crane en rapport avec un processus myéloïde (cliché n° 3), il est très difficile d'objectiver sur les clichés n°4 et 5 du 11-10-1966, le signe essentiel qu'est l'ostéosclérose. Tout au plus, peut on noter une légère altération de la trâme trabéculaire, mais cette interprétation est une nuance séméiologique discutable.

Au total, pendant 15 ans, l'évolution de la maladie a été extrèmement lente, le traitement s'étant borné à des cures très espacées de gluconate ou chlorophylate de cobalt (voir tableaux).

A PARTIR DE 1970 :

Le problème hématologique va passer au second plan derrière le problème osseux.

Début janvier 1970, se manifestent des douleurs lombaires gauches et du membre inférieur gauche (en particulier de la cuisse) qui amènent les découvertes suivantes sur les radiographies :

- bassin : lésions mixtes condensantes et géodiques, ostéosclérose du plateau supérieur du sacrum.
- crâne normal
- tibias : ostéoporose métaphysaire en bandes sans lésions ostéolytiques.
- fémur gauche (cliché n°7 du 22-1-70) importante image lacunaire diaphysaire (3 à 4 cms) du tiers inférieur avec réaction périostée.
- fémur droit (cliché n°6 du 22-1-70) image suspecte de la partie supérieure de la diaphyse.

Le tableau se complète en février par l'apparition d'une tuméfaction au tiers inférieur de la cuisse gauche (48 cms de tour de cuisse gauche, 46 cms à droite).

Celle-ci s'accompagne d'une douleur peu intense à la pression forte de la région ; par contre, il n'y a pas d'adénopathie satellite.

Les images radiologiques se modifient :
au niveau du fémur gauche " cette image s'est précisée, prenant un aspect lytique à contours irréguliers ; elle érode la corticale de dedans en dehors et semble même l'avoir débordée en plusieurs points réalisant des images en feu d'herbe"(Professeur VILLIAUMEY).

A ce moment, les cliniciens devant l'importance des signes cliniques locaux et les modifications radiologiques caractéristiques soupçonnent une nature sarcomateuse pour cette tumeur osseuse.

En mars, l'évolutivité de la tumeur est rapide : on peut noter sur les clichés 8 et 9 du fémur gauche du 16-3-1970 :

- une extension importante
- le grignotage de la corticale du fémur.
- l'envahissement des parties molles qui débutant un mois auparavant, semble alors se stabiliser.

De même, sur le fémur droit, on objective nettement une image lacunaire régulière de siège trochantérien.

La masse tumorale est biopsiée le 17-3-1970.

A ciel ouvert, on constate :

- qu'il n'existe pas d'envahissement jusqu'à la face profonde du vaste interne qui est séparé de la tumeur,
- l'envahissement commence à partir du muscle crural qui forme une prolifération dure par sa coque extérieure, puis nécrotique en son centre, cette prolifération étant solidaire de l'os.

- l'os est considérablement grignoté par le processus tumoral, ceci à un point tel qu'il ne tient plus que par deux ponts osseux.

- outre le caractère d'évolutivité clinique de la tumeur, un aspect très vascularisé et l'importance de l'extension aux parties molles orientent le diagnostic en faveur d'une lésion maligne sévère.

Un traitement radiothérapique est mis en oeuvre immédiatement :

- d'une part, pour éviter une poussée en rapport avec la biopsie,

- d'autre part, pour limiter l'extension.

Mais l'amputation, inévitable de toutes façons, est imposée par une fracture secondaire pathologique et est effectuée le 2 avril 1970 au tiers moyen de la cuisse.

L'EXAMEN HISTOLOGIQUE :

- conclut d'abord (Dr RIPAULT), 24-3-70, à une tumeur à myéloplaxes maligne (degré III) : les divers prélèvements osseux sont caractérisés par une prolifération tumorale faite de cellules rondes souvent mal limitées les unes des autres et à noyau rond réniforme immature, mais sans grandes mitoses anormales ou monstruosités.

Ces cellules sont d'aspect histio-réticulaire et par endroits forment de fréquentes cellules multi-nuclées aboutissant à des myéloplaxes tout à fait typiques.

Cette prolifération est très hémorragique ; on retrouve de nombreux dépots d'hémosidérine.

- après réexamen des lames (Dr CHELLOUL, 27-3-70) Les renseignements cliniques communiqués permettent de retrouver au sein du foyer tumoral très nécroblastique

et hémorragique, une composante fibroblastique et ostéoïde assez mal diférenciée avec composante giganto-cellulaire. Cette tumeur pénétrée par de larges lacunes vasculaires et d'importants remaniements nécrotico hémorragiques correspond à un ostéosarcome de type ostéolytique à cellules géantes, plus qu'une tumeur à myéloplaxes proprement dite."

Le diagnostic posé est alors celui d'ostéo-sarcome survenant sur un os remanié.

Pendant ce temps du point de vue hématologique alors que le dernier hémogramme du 16-3-1970 montre :

- une anémie discrète à 10,5 grammes d'hémoglobine.
- une leucocytose à 8600 avec 29% de myélémie.
- les plaquettes à 270.000

on note le 13-4-1970 :

- des hématuries
- une aggravation considérable de l'anémie qui résiste partiellement au moins aux transfusions
- une fièvre sans foyer infectieux précis.

Surtout l'hématologie s'est considérablement transformée et outre l'anémie, on constate une thrombopénie à 25.000, responsable de l'hématurie.

Une nouvelle biopsie de moëlle est pratiquée (Dr RIPAULT).

- éliminant un envahissement par des cellules extra-hématopoïétiques
- montrant la persistance d'une prolifération de type S.M. III.

Sous transfusion de sang frais et de plaquettes fièvre et hématuries disparaissent et l'hémogramme tend à se normaliser.

Le cliché du thorax (cliché n° 10) est normal.

De toutes façons, le problème, à ce moment, n'est pas tant hématologique qu'osseux, Madame D. signalant cette fois des douleurs à la jambe droite et au bassin.

Des radiographies sont faites, qui montrent le même type de lésions osseuses que celles qui ont entrainé l'amputation : ces images sont multiples, purement ostéolytiques tant :

- au niveau du moignon d'amputation : présence de lacunes sur la tête fémorale gauche et le tiers supérieur de la diaphyse.

- qu'au niveau du fémur droit (voir cliché du 14-10-1970) où des lésions ostéocondensantes sont mêlées à de nombreuses lacunes.

- et au niveau du bassin (voir cliché n°12 du 3-11-1970) où associées à une densification de l'ensemble de la ceinture pelvienne, se trouvent des lacunes :

* des branches ischio-pubiennes
* des os iliaques

Fait curieux, on ne retrouve pas de métastases pulmonaires à la radio thoracique.

Le diagnostic d'osteosarcome est cependant retenu et un double traitement est instauré :

- une chimiothérapie relativement modérée en raison de la myélofibrose :

METOTHREXATE I.M. (20 mg par semaine)
VELBE en perfusion (10 mg par semaine, le même jour)

bien qu'il s'agisse de lésions de toute façon au dessus de toute thérapeutique

- un traitement antalgique pour calmer les douleurs très intenses perçues par la malade.

En fin de compte, le VELBE sera continué seul au bout de six mois en raison d'une intolérance digestive

en rapport avec la prescription de METOTHREXATE (voir tableaux)

Les lésions radiologiques s'aggravent progressivement:

- images lacunaires de plus en plus importantes du fémur droit (voir cliché du 3-2-71) sans rupture de la corticale.
- ostéolyse du moignon d'amputation du fémur gauche avec épaissement des corticales .
- densification diffuse du squelette particulièrement nette au niveau des vertèbres et du bassin associée à de petites zones de résorbtion ostéolytique.

A ce stade les cliniciens commencent à douter du diagnostic d'ostéosarcome en raison de l'absence de métastases à la radiographie pulmonaire ; l'existence de lésions sur l'autre fémur et en particulier sur le moignon d'amputation fait évoquer alors un sarcome d'EWING à foyers mutiples.

En août 1971 apparition d'une tumeur palpable du fémur droit ; radiologiquement la corticale externe est en voie de disparition, les images de lyse deviennent de plus en plus volumineuses se terminant malheureusement comme prévu par une fracture pathologique en février 1972. Lors de l'enclouage médullaire une nouvelle biopsie n'apporte rien de nouveau.

Dépistage d'une nouvelle atteinte ostéolytique au niveau de l'humérus gauche (voir clichés n° 14 et 15 du 25-5 et 27-7-72.

La situation est de plus en plus préoccupante avec une évolution des lésions déja existantes de proche en proche, évolution qui reste cependant d'une certaine lenteur ; en effet, il ne semble pas y avoir eu un essaimage à partir des lésions déja existantes il y a 2 ans : en particulier la radio pulmonaire est toujours normale.

A partir de juin 1972, l'état général de la malade a baissé progressivement et assez rapidement.

La splénomégalie continue de progresser pour venir atteindre le pubis . Il s'installe une circulation

collatérale abdominale importante avec déplissement de l'ombilic et hépatomégalie à quatre travers de doigt. Pas de modification hématologique nette pendant toute cette évolution.

A partir de juillet 1972, infection à piocyaniques de la cuisse droite, altération progressive de l'état général jusqu'au décés le 20-8-1972 du à une septicopyohémie à point de départ osseux.

Lors de la vérification anatomique le Docteur BENDJABALLAH ne trouva aucune constatation macroscopique de tumeur.

CONSTATATIONS HISTOLOGIQUES

- hypophyse : prédominance de cellules éosinophiles. Sclérose interstitielle modérée. Athérome vasculaire modéré.

- thyroïde : macro-vésiculaire, colloïde.

- parathyroïde à cellules claires principales.

- moelle osseuse :richesse et densité très irrégulière selon les prélèvements.

Au niveau des crêtes iliaques et du fémur, moelle plutôt pauvre avec diminution de la lignée mégacaryocytaire et érythroblastique.

Persistance des granuleux avec blocage de maturation.

Au niveau de la vertèbre examinée, moelle riche et trés dense, hyperplasique comportant les trois lignées avec méga dystrophique et rares foyers de maturation des granuleux. Discrète plasmocytose.

Fibrose diffuse réticulinique avec condensation périveineuse et peri lamellaire stade II, sans altération importante de la trame osseuse.

Présence au niveau de la vertèbre et de la tête fémorale d'un foyer nécrotique éosinophile avec débris nucléaires, nécrose des lamelles osseuses et liseré périphérique réticulinique macrophagique.

- ganglions : hypoplasie folliculaire avec homogénéisation de la structure ganglionnaire par une nappe de cellules polymorphes comportant les trois lignées hématopoïétiques associant une hyperplasie et d'importantes dystrophies mégacaryocytaires.

Réticulose sinusale

Foyer apoplectique.

- rate : hypoplasie de la pulpe blanche.

métaplasie myéloïde de la pulpe rouge avec nombreux mégacaryocytes.

scléro-hyalinose vasculaire

présence de multiples infarctus délimités par un liseré hémorragique.

pas de thrombose vasculaire, mais présence de petits amas de germes basophiles dans les veinules.

Coeur : présence de petits thrombus myéloïdes avec petits amas de germes basophiles dans le ventricule droit.

Myocarde ventriculaire gauche normal.

poumons : sclérose des septas lobulaires, avec quelques diffuses de P.R.A. et rares plages d'alvéolite oedémateuse.

foie : sclérose modérée systématisée, portale et sinusoïdale.
Petits foyers de métaplasie myéloïde.

- pancréas : normal en dehors d'une sclérose péricanalaire modérée.

- reins : sclérose capsulaire et artériolaire. Quelques glomérules en pain à cacheter avec infiltrat lymphocytaire modéré, interstitiel, prédominant dans la région corticale.

- surrénale normale

- utérus : normal. Calcification modérée de la média artériolaire.

- col : RAS

- vagin : légèrement scléreux.

- grêle:colon : RAS

- cerveau : Le cerveau pèse I,160 kg. Macroscopiquement il apparait normal aussi bien à l'aspect extérieur qu'à la coupe vertico-transversale des hémisphères, du tronc cérébral et du cervelet.
Le prélèvement histologique systématique ne montre aucune anomalie.

CONCLUSION

Splénomégalie myéloïde stade II, forme tumorale avec localisation ganglionnaire, hépato-spénique et osseuse.
Cause de mort : Septico-pyohémie dont le point de départ se situe au niveau du foyer opératoire.
Ainsi la vérification anatomique montre qu'on ne retrouve aucun signe de sarcome, confirmant les fortes présomptions des cliniciens qui à ce stade tendaient à écarter une lésion sarcomateuse ; la nécropsie de notre malade prouve que toutes les lésions osseuses qu'elle a présentées sont uniquement dues à une évolution ostéolytique pseudo-tumorale de sa splénomégalie myéloïde.

DEUXIEME PARTIE

Avant de discuter les divers éléments qui auraient pu conduire au diagnostic, il semble indispensable de rappeler l'essentiel des lésions histologiques de la splénomégalie myéloïde, ceci pour trois raisons importantes.

- tout d'abord parceque c'est essentiellement sur elles que repose, à travers les variations cliniques, l'unité de la maladie ;

- ensuite, parceque la valeur étio-pathogénique que leur accordent la plupart des auteurs est grande,

- enfin, parcequ'elles constituent, au moins dans leur expression majeure, le substrat des anomalies décelables radiologiquement.

D O N N E E S H I S T O L O G I Q U E S DE LA

B I O P S I E O S S E U S E

Elle revêt des aspects différents selon les cas et selon le degré d'ancienneté de la maladie.

Outre la coloration trichromique de MASSON, il faut utiliser une des techniques d'imprégnation argentique afin de préciser la densité du réseau réticulinique.

L'étude analytique des spicules osseux, des cellules graisseuses, des vaisseaux et du tissu conjonctif, des cellules hématopoïetiques (granuleux et blastes) permet une classification en trois stades évolutifs que nous avons proposée les premiers : Cl. JACQUILLAT 1962 (44) J. CHOME 1964 (18) ; depuis, d'autres auteurs GALLAIS (32), PERLES (72), MURATORE (66) ontégalement confirmé l'intérêt de cette classification. J.D. PETTIGREW et M.P. WARD 1969 (71) ont décrit ces trois stades sous le nom de panhyperplasie myéloïde, d'atrophie myéloïde avec fibrose modérée et de fibrose avec ostéosclérose.

Plus récemment des auteurs anglais G.D.PEGRUM et R.A. RIDSON (71) ont individualisé deux classes de splénomégalies myéloïdes selon l'importance de la myélosclérose. Nous pensons que cette classification en deux catégories est moins précise que celle que nous avons choisie. PITCOCK et REINHARD (74) ont individualisé cinq formes histologiques (A,B,C,D,E,), les trois premières semblables aux nôtres, les deux dernières précisant l'importance du tissu adipeux médullaire pour les deux premières catégories. R.A. MICKLING 1937 (38), dans une étude portant sur 66 cas de splénomégalies myéloïdes separe sept catégories de lésions : 1°) simple hyperplasie cellulaire avec disparition de cellules graisseuses sans fibrose (1 cas);

2°) hyperplasie non fibreuse avec mégacaryocytes géants (13 cas) ·

3°) un degré de plus avec apparition d'une fibrose discrète (9 cas) ;

4°) accentuation de la fibrose avec myéloscérose et mégacaryocytes (5 cas) ;

5°) myélosclérose sévère (5 cas) ;

6°) augmentation du nombre et de l'épaisseur de la néossification de la moelle avec persistance de foyers d'érytropoïése (5 cas) ;

7°) à un degré de plus, la moelle résiduelle est fibreuse et ne contient plus que quelques cellules hématopoïétiques en particulier des mégacaryocytes (28 cas) ;

Ainsi pour GUNTZ 1958 (37), les mégacaryocytes sont les dernières cellules hématopoïétiques à disparaitre au cours de l'évolution des splénomégalies myéloïdes et sont encore présents en grand nombre au stade histologique terminal. Cependant, d'autres études BURSTON et PINNINGER 1963 (14) considèrent ces cellules géantes multinuclées comme des cellules réticulaires différentes des mégacaryoc... R.A. MICKLING distingue du point de vue clinique et évoluti... deux groupes de patients : ceux présentant les lésions 1-2-3-4 de meilleur pronostic avec fréquentes crisesde goutt... T.F.YU 1965 (90) et ceux dont les lésions sont de type 5-6-7 avec le risque d'évolution rapide.

Nous pouvons ainsi décrire trois types de lésion

- le type I concerne une moelle riche dans laquelle les spicules osseux sont sensiblement normaux, les cellules graisseuses disparaissent plus ou moins complètement, repoussées par une richesse cellulaire très abondante. Les cellules granuleuses sont très abondantes mais tous les types d'éléments sont présents réalisa... le polymorphisme cellulaire habituel. Il n'y a pas de prolifération uniquement blastique ou prédominant exclusivement sur une lignée de cellules comme dans la leucémi...

aigüe. On est de même frappé par l'augmentation absolue très nette du nombre de mégacaryocytes qui se distribuent en amas disséminés. En même temps, on remarque que leur proportion relative est élevée. A ce stade, les imprégnations argentiques permettront d'envisager le diagnostic en montrant une hyperplasie diffuse réticulinique .

- le type II concerne une moelle riche de cellules dans laquelle les spicules osseux sont plus petits, parfois même légèrement morcelés, ce qui témoigne d'une certaine ostéolyse, au demeurant encore discrète.

Les cellules graisseuses ont disparu et laissent la place, non seulement aux éléments granuleux et aux mégacaryocytes dont le nombre relatif est très nettement augmenté, mais à une fibrose interstitielle que souligne les vaisseaux jusque là cachés avec distension des sinus STODMEISTER et SANDKUHLER 1953 (82) hyalinose et sclérose. Il s'agit donc d'une moelle riche avec début de fibrose fine et disséminée par épaississement du réseau réticulinique et contenant de nombreux mégacaryocytes . Au contact des lamelles osseuses, il y a une sclérose mutilante fibroblastique et collagène.

- le type III se résume à une myélosclérose massive dans laquelle les spicules osseux sont ostéolytiques et englobés par une sclérose collagène.Les élèments granuleux ont presque complètement disparu : la densité cellulaire est très faible, parfois presque nulle en certaines plages. Les mégacaryocytes par contre sont présents, ils sont dystrophiques, déformés par la fibrose qui les englobe. Leur cytoplasme est aplati, étiré, foncé. Les noyaux sont très foncés, facilement identifiables.

A ce stade, les lésions osseuses sont très importantes, caractérisées par l'association de foyers

d'ostéolyse et d'ostéocondensation métaplasique intense qui épaissit les lamelles osseuses.

En 1953, J.P. KERNEIS et J.C. SAVOIE (47) ont remarquablement étudié à ce stade les lésions osseuses associant à la myélofibrose, une néossification endostale qu'ils définissent selon la disposition variée que peut prendre la substance ostéoïde qui en rechargeant des sels phosphocalciques aboutit à la formation de l'os ; il n'y a ni ostéoblastes, ni ostéoclastes :

1°) en couche régulière autour d'une travée, elle aboutit à un épaississement régulier, c'est l'apposition concentrique ou lépidoplasie ;

2°) en certains points, cette bordure ostéoïde peut présenter des épaississements localisés pouvant s'anastomoser avec les travées voisines, c'est la sereptoplasie ;

3°) enfin les travées et les végétations peuvent se jeter des ponts ostéoïdes, c'est la doxyplasie.

INTERET PRATIQUE DES DONNEES HISTOLOGIQUES

L'étude histologique de la moelle osseuse est actuellement indispensable pour porter le diagnostic de splénomégalie myéloïde, discuter les indications thérapeutiques et porter un pronostic.

1°) Intérêt diagnostique : en effet, si les signes hématologiques sont très évocateurs, ils ne sont nullement spécifiques mais leur association à une myélofibrose est hautement évocatrice. Une telle fibrose médullaire peut se rencontrer également :

- dans les autres syndromes myéloprolifératifs en particulier dans la leucémie myéloïde chronique. Mais il existe alors un chromosome Philadelphie.

-au cours des métastases d'épithélioma, mais dans ce cas s'ajoute aux lésions de fibrose, la présence de cellules néoplasiques.

2°) Intérêt pronostique : Alors que la constatation d'une forte densité cellulaire permet d'espérer une survie relativement longue, une fibrose globale devra faire porter un pronostic plus péjoratif. De même, la constatation:

- d'un taux d'hémoblastes élevé faisant redouter une évolution suraiguë,

- de cellules réticulaires à noyau hyperplasique, pseudo sternbergien est signe d'une évolution de la maladie sur un mode rapide CROIZAT (24).

3°) Intérêt physiopathologique : l'extension progressive de la fibrose médullaire explique l'évolution habituelle vers l'aplasie myéloïde, la présence fréquente d'ilôts d'hématopoïèse intra sinusien dons hétéropiques

permet de comprendre la myélémie habituelle de cette affection P. IZARN 1960 (42).

4°) Intérêt thérapeutique : enfin en opposant une moelle encore active ou splénectomie et cytostatiques peuvent être utiles à une moelle fibreuse ou tout geste agressif est dangereux.

DIAGNOSTIC DES LESIONS OSSEUSES

Ces rappels histologiques effectués, nous sommes amenés à discuter les différents problèmes posés par notre malade :

- le diagnostic de splénomégalie myéloïde est certain devant l'association caractéristique

  * d'une splénomégalie importante avec hépatomégalie
  * d'anomalies hématologiques typiques : myélémie et érythroblatémie.
  * d'une métaplasie érythro-myéloïde splénique
  * de lésions typiques retrouvées à la biopsie de moelle osseuse.

La recherche de chromosome Philadelphie et le dosage des phosphatases alcalines leucocytaires n'a pas été nécessaire pour éliminer les autres syndromes myéloprolifératifs tant le diagnostic était certain.

- Tout commence lors de l'apparition de lésions du fémur en janvier 1970 et c'est le problème d'une tumeur osseuse chez une malade porteuse d'une splénomégalie myéloïde depuis 15 ans.

Le diagnostic ne se pose que radio en main. Très rapidement chez notre malade, la corticale a été rompue permettant d'éliminer d'emblée

- l'ostéomyélite chronique
- l'ostéome ostéoïde

- le myélome solitaire
- la tumeur à myéloplaxes qui pose surtout le problème de sa propre évolution maligne.

Elle est généralement épiphysaire et sillonée de cloisons de refend. Histologiquement la présence de nombreuses cellules géantes dans les sarcomes ostéogéniques ne doit pas faire poser à tort le diagnostic de sarcome à myéloplaxes. Ce diagnostic a pourtant été posé chez notre malade lors du premier examen histologique.

De toutes façons, une fois la corticale rompue et les parties molles envahies, le diagnostic se circonscrit autour des tumeurs malignes.

I°) nous venons de voir la transformation maligne possible des tumeurs myéloplaxes.

2°) à l'âge de notre malade, on pense surtout à une métastase secondaire d'un cancer viscéral.

Certaines métastases peuvent s'exprimer par une fracture spontanée, avant tout fémorale, la fracture se produisant en général dans un foyer d'ostéolyse unique. Les images d'os longs sont le plus souvent géodiques et uniques, aussi bien diaphysaires que métaphysaires. Les images corticales sont relativement fréquentes à tendance ostéolytique mais pouvant néanmoins s'accompagner d'images de densification sous périostique ou " en feu d'herbe ", aux confins des zones détruites.

Chez notre malade, aucun cancer primitif n'a été retrouvé, ce qui n'est pas une preuve formelle. Les images radiologiques n'étaient pas tout à fait semblables à celles rencontrées au cours des métastases ; la coexistence d'un cancer viscéral et d'une splénomégalie myéloïde ne seraient qu'une coincidence enfin et surtout, l'histologie a éliminé le diagnostic au niveau des biopsies fémorales et aussi lors des biopsies de moelle osseuse éliminant tout envahissement extra-hématopoïétique.

3°) le grand diagnostic à discuter a été celui d'ostéosarcome.

De nombreux points plaidaient en sa faveur :

- le siège des sarcomes ostéogéniques est en règle au niveau de la métaphyse des os longs, près de l'épiphyse fertile, c'est à dire le plus souvent près du genou et loin du coude.

- l'aspect de ces tumeurs est variable . Blanches et molles, encéphaloïdes ou au contraire plus dures, fibreuses ou cartilagineuses, avec de nombreuses travées osseuses plus ou moins calcifiées, souvent le tout associé, elles sont assez bien limitées, entourées par une pseudo- capsule adhérente à la tumeur et aux muscles qui la recouvrent. Elles sont souvent très vascularisées, parfois au point que l'aspect vasculaire peut prédominer.

- l'extension locale est très rapide. Quand on est appelé à examiner un malade atteint de sarcome ostéogénique, la tumeur a déja presque envahi la totalité de l'épaisseur de l'os.

- cliniquement :

* la douleur est le principal signe d'alarme. Elle reste fixe dans son siège, profonde,souvent nocturne, rebelle aux antalgiques usuels.

* tumeur indolore ou fracture spontanée peuvent révéler parfois le sarcome.

* l'examen clinique est pauvre ; on peut noter un point douloureux localisé, l'articulation de voisinage est intacte, l'amyotrophie est inconstante, il n'y a pas d'ordinaire d'adénopathie satellite.

- la radiographie est le maitre examen, elle demande une technique parfaite.Les lésions observées sont de plusieurs ordres :

* les lésions de la trame osseuse lyse et densification ne manquent jamais ; au maximum la métaphyse est complètement envahie, vermoulue, les plages de lyse alternant régulièrement avec des zones très denses mais la lyse l'emporte en règle sur la condensation.

* la rupture de la corticale et l'envahissement des parties molles ont une valeur telle qu'ils permettent pratiquement, en l'absence de fracture d'affirmer la malignité

Elle prélude à l'envahissement des parties molles par les travées sarcomateuses, perpendiculaires à la diaphyse, en " feu d'herbes ", en " coucher de soleil " mais plus souvent anarchiques avec tumeur plus ou moins calcifiée.

Au total et c'est notre cas, le diagnostic de tumeur maligne n'est que trop évident mais il est souvent difficile de préciser le type histologique du sarcome osseux.

- histologiquement sans entrer dans les détails, il faut insister sur

* la forte densité cellulaire de ces tumeurs dont le stroma est presque exclusivement vasculaire.

* le polymorphisme du à la juxtaposition de tissu fibreux, chondroïde,myscoïde et bien entendu osseux sans lequel il ne saurait s'agir d'un sarcome ostéogénique, mais cette ossification est anormale tant par les ostéoblastes, basophiles à gros noyaux riches en chromatine, et à mitoses fréquentes que par les qualités tinctoriales de l'osseine produite.

Enfin à coté des différents éléments cités, il faut insister sur la présence constante de myéloplaxes ou ostéoclastes groupés souvent autour des vaisseaux et responsables de la lyse osseuse, tant de l'os normal que de l'os sarcomateux.

Chez notre malade, Madame D., le principal appui en faveur d'un ostéosarcome a été le caractère formel de la preuve histologique et ceci, après un nouvel examen des lames, malgré l'absence de mitoses anormales ou de monstruosités importantes. Cependant, il faut admettre que ce diagnostic histologique d'ostéosarcome à cellules géantes trés remanié était erroné.

On pouvait retrouver d'autres arguments contre ce diagnostic.

* la fréquence : les sarcomes ostéogéniques restant une maladie relativement rare

* l'age : ils peuvent survenir à tout age, mais le maximum de fréquence se situe vers onze ans. Après vingt ans ils sont de fréquence régulièrement décroissante malgré la possibilité de sarcomes sur maladie de PAGET, ces sarcomes pagétiques représentant les deux tiers des sarcomes ostéogéniques survenant après cinquante ans.

* l'association avec la splénomégalie myéloïde ne serait que fortuite : on ne retrouve aucun cas d'une telle association dans la littérature.

* l'aspect des lésions radiologiques était peu habituel dans l'ostéosarcome.

* de plus dans l'hypothèse ou la lacune du fémur droit (qui s'est peu à peu transformée en lésion semblable à celle du fémur gauche) aurait la même origine tumorale, ce serait évoquer la forme particulière que sont les sarcomes multicentriques où chacune des tumeurs représente une tumeur primitive.

* l'évolution à distance était surtout inhabituelle et le diagnostic devenait de moins en moins probable au fur et à mesure que le temps passait.

Même traité le pronostic de la maladie reste effroyable avec IO à 20% de survie à cinq ans, la durée de l'évolution allant de six mois à quelques années.

Or chez notre malade présentant des lésions trés évoluées, où l'intervention a été " de propreté ", sans espoir pronostique ultérieur, au bout de plus de deux ans, aucune métastase pulmonaire n'était apparue sur les radiographies répétées.

Ce sont tous ces arguments qui ont peu à peu fait rejeter le diagnostic d'ostéosarcome malgré l'avis des histologistes en particulier par le Professeur BOIRON qui a alors évoqué :

4°) l'hypothèse d'un réticulosarcome :

* l'aspect clinique est le même qu'au cours des ostéosarcomes.

* radiologiquement cependant on retrouve (aprés l'étude d'une lésion ostéolytique au début), à un stade plus avancé

- soit l'aspect classique : ostéolyse centrale avec réaction périostée lamellaire donnant l'aspect en "pelure d'oignon"

- soit un aspect vermoulu " mité " que réalise une succession d'images géodiques en général de siège diaphysaire.

- parfois c'est la réaction périostée qui domine donnant sur un cliché assez fin, une image en "dent de peigne, arête de poisson" ou autre spicule perpendiculaire au périoste.

Malgré la difficulté de se contenter d'une impression radiologique, on voyait chez notre malade, voisines des lésions de condensation type splénomégalie myéloïde , des lésions paraissant d'origine centrale, multiples, purement ostéolytiques (V. clichés 11 et 12) et qui semblaient évoquer la généralisation d'un réticulosarcome.

* l'association splénomégalie myéloïde et réticulosarcome est connue dans la littérature mais peu fréquente.

Dans les cas de la littérature, la prolifération tumorale sarcomateuse est soit localisée, tumeur péricardique ROHR (76), mésentérique P. CLAUSEN 1968 (21) et rétropéritonéale ROSENTHAL 577), sous cutanée multiple, GRAF 1958 GUASCH 1960 (36).

- soit plus ou moins généralisée:
MARCHAL 1962, BOUSSER (10) et PERLES (72)

* en général c'est la biopsie qui apporte la confirmation de l'étude clinique et radiologique. Elle ne

l'a pas fait dans notre cas mais une étude cytologique des fragments biopsiés semble indispensable car c'est d'elle que sortira probablement une clarification des nombreuses inconnues de ce chapitre des tumeurs réticulaires.

* un autre argument n'est pas en faveur du diagnostic de réticulosarcome : le fait que le traitement chimiothérapique instauré n'ait pas apporté de résultat même temporaire, mais c'est un argument sujet à caution.

En faisant une synthèse de tous ces élèments, devant la difficulté réelle posée à l'histologiste, d'un fragment osseux trés remanié, devant l'évolution particulière de la maladie, devant le fait que des proliférations ostéoblastiques multicentriques sont connues dans les intoxications par les sels de radium, dans le PAGET, par conséquent on peut émettre l'hypothèse que rien ne s'y oppose non plus dans une ostéosclérose diffuse, bien que l'examen de la littérature ne permette pas de déceler de référence précise, nous allons le voir, les cliniciens ont émis l'hypothèse de diagnostic d'une forme ostéolytique majeure et tumorale osseuse de splénomégalie myéloïde.

En effet, le diagnostic d'ostéosarcome a peu à peu été réfuté en l'absence de métastases pulmonaires sur les clichés successifs et sur l'apparition de lésions centrolatérales et surtout sur le moignon restant. La vérification anatomique a prouvé l'absence de tout sarcome.

T R O I S I E M E P A R T I E

Nous limiterons notre étude à l'examen clinique et radiologique des lésions ostéolytiques au cours des syndromes myélo-prolifératifs de l'adulte .

Sous le nom de syndromes myélo-prolifératifs, on tend à grouper les hémopathies caractérisées par l'hyperplasie d'une ou de plusieurs lignées cellulaires de la moelle hématopoïétique DAMESHEK (26) . Les affections qui entrent dans ce groupe sont la splénomégalie myéloïde, la leucose myéloïde, la polyglobulie essentielle et la thrombocytémie essentielle.

L'intérêt principal de la notion de syndrome myélo-prolifératif est de souligner la possibilité de formes de transition entre ces quatre affections HUTT et PINNIGER (40). Toutefois si ces formes de passage existent, elles ne sont pas trés fréquentes et l'individualité des diverses affections myélo-prolifératives reste habituellement trés nette. Leur retentissement sur le squelette est d'ailleurs extrèmement différent.

S P L E N O M E G A L I E M Y E L O I D E

CLINIQUE

Dans la littérature, la fréquence des douleurs osseuses au cours de la splénomégalie myéloïde est extrèmement variable. En moyenne elle est de l'ordre de I2%.

	nombre de cas	Douleurs osseuses et articulaires	pourcenta
ANDREASSEN (2)	56	17	30
BOUSSER, BENHAMOU et SALOMON (11)	38	8	21
CROIZAT, REVOL et MOREL (24)	42	8	19
LINMAN et BETHELL (59)	56	19	34
JUST (46)	168	5	3
GALLAIS et CASANOVA (32)	49	2	4

La plupart des auteurs insistent sur leur caractère généralement modéré ; dans certains cas elles peuvent être trés intense ANDREASSEN (2).

Les douleurs osseuses peuvent être la manifestation initiale de la maladie LINMAN (59), METTIER (62). Des douleurs articulaires ont été observées par ANDREASSEN (2), BOUSSER et BENHAMOU (11), et surtout JACKSON et collaborateur (43).

Les douleurs provoquées par la pression des os quand elles ont été systématiquement recherchées paraissent assez fréquentes, LINMAN (59) les signalent dans 12% et KORST et coll. (49) dans 44% de leurs cas.

Il n'existe aucune corrélation entre les douleurs osseuses et les anomalies radiologiques du squelette.

La plupart des grandes séries de splénomégalies myéloïdes ne comporte pas de fracture spontanée ni de déformation osseuse ANDREASSEN (2) BOUSSER et coll. (11) GALLAIS (32) JACOBSON (45), JUST (46), LINMAN (59), PERLES (72), PETTIGREW (7

Seuls CROIZAT et REVOL (24) signalent une fracture pathologique du col fémoral au cours de l'évolution.

On ne retrouve aucune observation de forme tumorale osseuse comme la notre.

DIFFICULTE DE LA PONCTION STERNALE

La difficulté de la ponction sternale est un signe assez particulier de la splénomégalie myéloïde, mais elle est loin d'être constante. La ponction a été difficile ou impossibl dans 40% des cas de JUST (46), 30% des cas de BOUSSER et coll elle a été impossible dans 25% des cas de CROIZAT et coll (24); la dureté de l'os à la ponction sternale à été notée dans 7% seulement des cas d'ANDREASSEN (2).

Il n'existe aucune corrélation entre les anomalies radiologiques d'une part et les douleurs ostéoarticulaires, l'état de la rate, l'hémogramme et le myélogramme d'autre part. Par contre, il existe une corrélation satisfaisante entre la dureté du sternum et les anomalies radiologiques.

Ainsi BOUSSER et coll (11) sur 37 malades retrouvent

- lors des ponctions sternales impossibles, 4 présenc d'anomalies radiologiques, aucune absence.
- lors des ponctions sternales difficiles, 4 présences d'anomalies radiologiques, 3 absences.
- lors des ponctions sternales normales, 5 présences d'anomalies radiologiques, 21 absences.

RADIOLOGIE

La fréquence des anomalies radiologiques est extrèmement variable selon les séries.

	nombre de cas	anomalies radiologiques	pourcen.
ANDREASSEN (2)	54	36	67
CROIZAT, REVOL et coll (38)	42	21	50
JACOBSON et coll (45)	20	20	100
KORST et coll (49)	22	11	50
LINMAN et coll (59)	32	8	25
BOURONCLE (8)	110	47	43
PERLES (72)	71	50	70
BOUSSER et coll (11)	37	13	35
PETTIGREW (73)	23	9	40
JUST (46)	168	92	55
GALLAIS et coll (32)	27	11	40

Ce qui fait une fréquence variable dans les grandes séries de 30 à 60 pour cent avec une moyenne générale de 52%.

- L'augmentation de l'opacité radiologique du squelette est le signe essentiel de l'ostéosclérose. Les os apparaissent sur les films comme des ombres denses, anormalemen contrastées. Cet aspect lorsqu'il ne laisse place à aucun doute correspond à un stade évolué de la splénomégalie myéloïde, au maximum opacité marmoréenne ou ivoire, le plus souvent esquissée avec aspect en lavis, la trame osseuse ayant tendance à disparaitre et à être remplacée par un voile homogène.

Cet aspect de condensation pure n'est pas le plus fréquent.

- Inversement l'os peut paraitre plus transparent qu'à l'ordinaire dans les formes avec sclérose décalcifiante.

Ces aspects de raréfaction osseuse peuvent être soit généralisés de façon diffuse, soit localisés d'aspect lacunaire allant de la mécrogéode à la véritable lacune ; cet aspect lacunaire ostéolytique est retrouvé dans toutes les grandes séries de la littérature à une fréquence variant dans l'ensemble de 10 à 20%.

- Il existe enfin des lésions mixtes (condensation pommelée) où chez le même malade l'ensemble des lésions décrites sont retrouvées donnant un aspect pseudo-pagétique.

La transparence osseuse devient trés irrégulière avec des alternances de zones opaqueset de zones claires dont les limites sont estompées. Assez souvent les zones opaques l'emportent nettement et l'impression d'ensemble est celle d'une diminution de la transparence réalisant parfois cet aspect pseudo-pagétique, mais dans certains cas plus rares, la composante ostéolytique peut être beaucoup plus importante avec une importance considérable de zone radio-transparente BOUSSER er coll (11).

- Le retrécissement du canal médullaire des os longs est un signe caractéristique mais inconstant. Il est du à un élargissement de la corticale et s'observe au niveau des diaphyses surtout fémorales. BOUSSER et coll (11) ont essayé de chiffrer ce signe en établissant le rapport de la largeur du canal médullaire à la largeur totale de la diaphyse, au niveau du tiers moyen de l'os. Chez les sujets normaux, ce rapport est compris entre 0,32 et 0,67 ; 10% des sujets normaux ont un rapport inférieur à 0,40. Chez des sujets atteints de splénomégalie myéloïde, un rapport inférieur à 0,40 est observé dans 50% des cas environ. Dans 14% des cas, le rapport était inférieur à 0,30 c'est à dire nettement au dessous de la limite inférieure normale.

Dans la littérature des réactions périostées ont été signalées parfois de façon importante : ANDREASSEN (1), JACOBSON et coll (45) et surtout LAYANI et coll (54).

Dans un cas de BOUSSER et coll (11) l'épaississeme

de la corticale a pris au niveau du tiers moyen du fémur un développement particulier pseudo-tumoral.

Il est généralement admis que les anomalies radiologiques prédominent sur le bassin, les os longs surtout les fémurs, le rachis, les mains et les pieds étant généralement respectés. Quant à l'atteinte du crane, elle parait peu fréquente et discrète à BOUSSER (11) mais peut être trés nette BOUSSER et SAVOIE (10), JUST (46) et parfois même isolée MICHON et coll (64) . ANDREASSEN (2) la signale dans 43% de ses cas.

Il semble certain que les lésions radiologiques s'exagèrent lorsque la maladie évolue PETTIGREW (73), BOUSSER(11) trouvent en quelques années, une aggravation nette des anomalies radiologiques. Dans 2 cas de BOUSSER (11) à 4 ans d'intervalle les radiographies ont permis de constater la transformation d'un os normal en un os pathologique ; cependant PETTIGREW (73) GALLAIS (32) qui lors des premiers signes cliniques n'ont pas retrouvé d'anomalies radiologiques ne les retrouvent pas non plus au bout de I0 à I5 ans d'évolution chez plusieurs de leurs malades. Un assez grand nombre de cas de splénomégalie myéloïde évoluent jusqu'à la mort sans qu'apparaisse aucune anomalie radiologique du squelette (si ce n'est une ostéoporose banale).

CORRELATION ENTRE LES LESIONS RADIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES

Si JUST (46) ne note pas de concordance absolue entre l'importance des lésions radiologiques du squelette et l'étape évolutive de la maladie tant clinique que biologique: une ostéosclérose déja importante peut exister alors que la maladie est au stade anatomique I. Dans la majorité des cas cependant, à une ostéosclérose évidente correspond un stade histologique évolué. PETTIGREW et WARD 1969 (73) dans une étude complète et suivie de 23 cas de splénomégalies myéloïdes centrées sur les lésions osseuses, arrivent aux mêmes conclusion ni l'age, le sexe, la taille de la rate, la durée de la maladie ne sont des arguments formels en faveur de l'importance des lésions radiologiques osseuses. Cesdernières n'ont pas de

valeur pronostique formelle, l'aggravation clinique et histologique de la maladie s'accompagne cependant d'une aggravation des lésions osseuses radiologiques (tous les patients de PETTIGREW (73) avec des images radiographiques évidentes d'ostéosclérose sont tous de type histologique SMII ou SM III.

Les images radiologiques posent divers problèmes de diagnostic différentiel. Les plus délicats concernent le diagnostic avec les métastases osseuses. Dans certains cas, l'étude même trés attentive des radiographies PETTIGREW (73), BUSSEN (11) ne permet pas de résoudre le problème ; seul le contexte clinique fournit des arguments en faveur de l'un ou l'autre diagnostic.

Ainsi,si on ne retrouve pas dans les séries examinées de la littérature de véritable tumeur osseuse ni de lésions ostéolytiques aussi importantes que pour notre malade, Madame D, il est certain que l'existence nette de phénomènes ostéolytiques, l'extrême polymorphisme des lésions osseuses au cours des splénomégalies myéloïdes permettent à notre malade de s'intégrer complètement dans le cadre de la maladie.

L E U C O S E M Y E L O I D E

CLINIQUE

Les douleurs osseuses spontanées sont un signe bien connu des leucoses myéloïdes J.BERNARD (4), WINTROBE (89). Leur fréquence atteint presque 40% dans la série de BOUSSER et coll. C'est un signe précoce, parfois révélateur de la maladie mais en général, elles sont d'autant plus fréquentes que l'on approche du décès.

Les douleurs osseuses sont un bon signe d'acutisation.

Les douleurs de la période initiale ou moyenne de la maladie sont en général trés sensibles à la radiothérapie et à la chimiothérapie ; elles ne reparaissent souvent pas lors des rechutes. Les douleurs de la phase terminale sont en général peu sensibles à la thérapeutique et persistent généralement jusqu'à la mort.

Les douleurs sont d'intensité extrèmement variable, en général, les douleurs trés intenses ne s'observent qu'à la phase terminale de la maladie lors de l'acutisation. Elles sont souvent diffuses; parfois elles prédominent ou sont localisées à un segment osseux, souvent le rachis lombaire.

Les douleurs provoquées par la pression des os ont été recherchées systématiquement par CRAVER (25) et WINTROBE(89 Ils estiment que si l'on explore soigneusement la totalité de la face antérieure du sternum, on découvre dans la plupart des cas de leucose myéloïde, une douleur généralement trés localisée. Ces douleurs ne sont généralement pas retrouvées sur les autres segments osseux CRAVER (25). Elles disparaissent sous l'action du traitement et reparaissent lors des rechutes CRAVER (25), WINTROBE (89). Un malade de WINTROBE (89) diagnostiquait lui-même une rechute en constatant la réapparition d'une douleur provoquée par la pression en un point de son sternum.

Les fractures spontanées sont rares. Quelques cas ont été signalés au niveau des côtes STHUL (83), CHABNER et coll (17), du tibia NESBITT et surtout des fémurs GROS (34), MEYER et coll (63), OLLIER (70). Jamais ces fractures ne sont survenues sur un os radiologiquement normal ; dans tous les cas, il existait au niveau de la fracture, une zone d'ostéolyse.

Les tumeurs osseuses cliniquement palpables paraissent exceptionnelles. Dans un cas de BOUSSER et coll (11) et un cas de CHABNER et coll (17), il existait une tumeur palpable de l'extrémité inférieure du fémur. Dans un cas d'OBERLING et GUERIN (69), une tumeur costale palpable. D'aprés CHOMETTE et coll (19), cette possibilité d'évolution tumorale s'apparente à la constitution de nodules myélomateux dans les myélomatoses plasmocytaires diffuses, ici l'infiltration myélocytaire et surtout myéloblastique, proche parente du cancer vert d'Aran , s'isole de l'hyperplasie médullaire avoisinnante, effaçant toute trace de la charpente hémoformatrice préexistante ; ces tumeurs ostéolytiques détruisent alors le squelette par des mécanismes voisins de ceux du myélome plamacytaire (processus infarctoïde, ostéoclasie lacunaire.

RADIOLOGIE

Au cours de la leucose myéloïde, les lésions radiologiques du squelette sont considérées comme trés rares J.BERNARD (4) WINTROBE (89). Pour avoir une idée précise de leur fréquence, il faudrait pratiquer des radiographies systématiques de tout le squelette et tenir compte seulement des leucoses dont toute l'évolution a pu être étudiée ; Ces deux conditions sont rarement remplies, c'est ce qui explique probablement les discordances notables entre les différentes statistiques. Les séries de WINDHOLZ (88), SCOTT, BOUSSER et coll (11) varient de 7 à 15%. La majorité des autres séries est plus faible : CRAUER (25) VEHLINGER à 1,5% et surtout CHABNER et coll trouvent 3% de lésions osseuses sur une série de 205 patients en 1969.

Cependant malgré ces chiffres faibles, les documents histo-pathologiques de CHOMETTE et coll (19) en font foi, le processus d'ostéoraréfaction par résorption lisse, infra-radiologique est extrèmement fréquent au cours des leucoses myéloïdes chroniques.

Les douleurs osseuses même trés vives ne s'accompagnent en fin de compte qu'assez rarement d'anomalies radiologiques. Par contre l'inverse n'est pas vrai : les anomalies radiologiques ne s'observent que chez les leucosiques se plaignant de douleurs généralement trés vives . Nous n'avons pas découvert de cas dans la littérature où existait une anomalie radiologique nette sans douleurs osseuses.

Les anomalies radiologiques sont ostéolytiques, pouvant revêtir deux aspects : les décalcifications plus ou moins étendues et les images lacunaires.

- les premières sont de loin les plus rares. Il peut s'agir de décalcification diffuse réalisant ce que certains auteurs appellent " myélose ostéomalacique " : de tels cas surviennent en général chez des sujets atteints d'une leucose myéloïde atypique aleucémique ou sub-leucémique, d'évolution subaigüe BOUCHUT et coll (7). La décalcification peut intéresser de façon exclusive, comme dans un cas de GUASCH (35) ou de façon prédominante comme dans un de BOUSSER et coll (11), les épiphyses de certains os longs et réaliser un aspect qui ressemble grossièrement à la bande claire métaphysaire de la leucose aigüe de l'enfant BATY et coll, SILVERMAN (80). Comme le soulignent LAYANI et ASCHKENASY (53), l'étude attentive des clichés de ces cas revèle un aspect micro-géodique qui donne à l'os une structure vermoulue.

- les images lacunaires sont plus fréquentes. Les lacunes peuvent être uniques et siéger sur divers segments osseux : crane STHUL (83), côte STHUL (83), vertèbre dorsale STHUL (83), pubis LAYANI (52), TOWSEND (86), extrémité supèrieure du tibia NESBITT (68) WILDBACK, petit trochaster THOMMEN (85), CHABNER (17), diaphyse fémorale GROS (34),

MININNI (65), extrémité inférieure du fémur BOUSSER (11) CHABNER (17), tête de l'humérus CHABNER (17). Les lacunes osseuses multiples sont plus rares. Dans un cas de BOUSSER (11) l'ensemble du squelette était atteint et l'aspect réalisé était celui d'un myélome multiple. Il en est de même pour une observation de CHABNER (17) ; une observation de CLEMENTS (22) est identique, une leucose myéloïde typique s'est compliquée à la phase terminale de lacunes osseuses multiples réalisant un aspect pseudo-myélomateux ; on observe des lésions fémorales et crâniennes dans une observation de OLMER (70) et de LAYANI(53). Dans un cas de SHAFER (81) concernant une leucose myéloïde trés atypique, de multiples images sont observées ; il en est de même dans 2 cas typiques de CHABNER (17).

Les images lacunaires peuvent siéger en n'importe quel point du squelette mais il existe une certaine prédilection pour les os plats et les épiphyses des os longs, c'est à dire les segments osseux qui contiennent de la moelle hématopoïétique.

Dans la plupart des cas, ces images ont été observées au cours d'une phase blastique et le plus souvent à la phase terminale de la maladie. Cependanr CHABNER (17) retrouve deux cas où les lésions osseuses sont les premières manifestations annonçant une transformation blastique. Dans quelques rares observations GROS (34), LAYANI (53), OLMER (70), les lésions osseuses ont indiscutablement précédé la leucose myéloïde.

Un dernier fait négatif doit être souligné ; on ne retrouve aucun cas d'anomalies radiologiques semblables à celles de la splénomégalie myéloïde dans les cas de BOUSSER (11), WINDHOLZ (88). ANDREASSEN (1), CHURG (20), CHABNER (17), ont parfois observé une myélofibrose à l'examen histologique, mais ils n'ont pas noté d'ostéosclérose. Celle-ci est trés rare dans la leucose myéloïde, on la retrouve dans un cas de KRAUSS 1966 et elle est citée par PETTIGREW 1969 (73). De toutes façons, en cas de difficulté diagnostique, on s'aidera de la recherche du chromosome Philadelphie.

POLYGLOBULIE ESSENTIELLE

Les douleurs osseuses ne semblent pas faire partie de la symptomatologie des polyglobulies essentielles. LAWRENCE (51) indique bien qu'il a observé des douleurs articulaires chez 21% de ses polyglobuliques mais il ne signale pas de douleurs osseuses. Les traités classiques n'en font pas mention J. BERNARD (4), WINTROBE (89) .

En étudiant un groupe de 88 cas de polyglobulies HODGSON et coll (39) n'ont pas trouvé d'anomalies osseuses en dehors d'une assez fréquente ostéoporose qu'ils considèrent comme banale, vus l'age avancé des sujets. LAWRENCE (51) se fondant sur une série de plus de 250 cas a découvert chez trois malades une"éburnation de la corticale".

CHOLETTE et coll (19) nous disent que généralement la charpente osseuse ne subit que des modifications réduites (ostéoraréfaction par résorption lisse, plus accessoirement par ostéoclasie cellulaire) . Il est trés rare que des lacunes osseuses, expression,sans doute, de véritables infarctus par thrombose soient observées dans les métaphyses humérales et fémorales COCCHI (23).

L'ostéomyélosclérose vraie consécutive à la maladie de VAQUEZ est rare (moins de 4% des cas) CHOLETTE (19) . Son apparition ne parait influencée ni par le temps écoulé, au moins jusqu'à la 8ème année, ni par la précocité de la splénomégalie, ni par la thérapeutique. De toutes façons, il faut toujours rechercher les formes de transition avec la splénomégalie myéloïde.

En cas d'images d'ostéolyse, il faudra toujours envisager le diagnostic de métastases osseuses d'un cancer, le plus souvent un cancer du rein BOUSSER et coll (12), DAMON et coll (28), plus rarement un autre cancer LEVRAT (56),

dont la polyglobulie serait symptomatique. La présence d'images lacunaires doit également faire discuter la trés rare association d'une polyglobulie et d'un myélome multiple GIERTSEN (33) LAWRENCE (51) .

T H R O M B O C Y T E M I E E S S E N T I E L L E

La thrombocytémie essentielle est généralement considérée comme une affection trés voisine sinon identique de la maladie de VAQUEZ, BOUSSER et coll (9), MALLARME (60) .

Des douleurs osseuses ont été signalées dans quelques cas de BOUSSER et coll (9) . Les anomalies radiologiques ne semblent pas avoir été systématiquement étudiées, mais elles paraissent semblables et aussi rares que dans la polyglobulie essentielle . La constatation radiologique d'une ostéomyélosclérose doit faire discuter le diagnostic de splénomégalie myéloïde dont il existe des formes thrombocytémiques ; La découverte d'un remaniement osseux doit faire discuter une maladie de HODGKIN ou un cancer qui peuvent s'accompagner d'une hyperplaquettose parfois trés importante BOUSSER et coll (9), BUNTING (15) . On * signalé la coïncidence d'une thrombocytémie essentielle et d'une maladie de PAGET, LEMAIRE (55) .

Telles sont les lésions osseuses ostéolytiques retrouvées au cours des syndromes myéloprolifératifs . On ne retrouve aucun cas semblable à notre malade dans toute les séries de splénomégalies myéloïdes .

La description histo-pathologique des altérations osseuses de la splénomégalie myéloïde a été faite par de nombreux auteurs, CHOMETTE et coll (19), KEIRNES et SAVOIE (47), WAITZ (87), KLEMPERER (48) qui trouvent les modifications du squelette proches par leur mécanisme de constitution de celles des tumeurs osseuses primitives .

" L'ossification anormale, métamorphique apparait généralement à un stade avancé des splénomégalies myéloïdes . Cette ossification particulière est indépendante des travées osseuses préexistantes . Il s'agit de lamelles situées en pleine moelle fibreuse, quelquefois implantées en spicules ou en formation arborescentes sur les lames osseuses voisines . Leur réunion peut aboutir à une fausse structure haversienne néoformée . Quand on sait de plus que les processus ostéolytiques peuvent être brutaux, spectaculaires, dépendant de perturbations vaxculaires (thromboses) et entrainant une ostéoclasie massive ; ils peuvent être aussi moins intenses, mais d'une importance quantitative considérable du fait de leur extraordinaire diffusion .

On peut par la confrontation des documents cliniques, radiologiques et histologiques être amenés à admettre la possibilité, au sein du groupe des splénomégalies myéloïdes de formes tumorales osseuses avec ostéolyse massive .

Pour le cas trés particulier de notre malade, nous devons ajouter qu'expérimentalement il a été découvert que des virus trés voisins peuvent donner chez les souris :

- les uns des leucémies et des syndromes myéloprolifératifs .
- les autres des ostéosarcomes .

C O N C L U S I O N

Cette observation est intéressante car l'intensité des lésions osseuses rencontrées est inhabituelle au cours des splénomégalies myéloïdes.

Cette forme majeure tumorale et ostéolytique a fait discuter le diagnostic;devant l'importance des troubles les cliniciens ont évoqué la possibilité d'un ostéosarcome, diagnostic confirmé par les histologistes, qui a conduit à l'amputation.

Les lésions ont cependant progressé tant sur l'autre fémur que sur le moignon restant, faisant alors penser à un sarcome d'EWING à foyers mutiples.

L'autopsie a prouvé qu'il n'y avait aucun signe de sarcome.

Bien que les constatations d'une observation doivent être toujours analysées avec prudence, ce cas unique semblait extrèmement intéressant d'autant plus que dans l'examen de la littérature, on ne trouve pas de formes semblables au cours des splénomégalies myéloïdes et seulement de très rares observations du même type sont rencontrées au cours des leucémies myéloïdes chroniques.

G. R. en Millions	Erythro-blastémie %	G.B.	Plaquettes	Myélémie
3,I	3%	5000	225.000	28% Hemo I Promyelo 3 MyeloN. 11 Metamyelo 13
4,06		8600		16% Promyelo 5 Myelo 6 Métamyelo 5
3,78	2%	10.400	210.000	10% Myélo 1 Métamyelo 9
3,28		7000 PN:50%	200.000	20%
3,4		5.800	200.000	17%
3,8		8.400		24% MyéloN I9 MétamyeloN 5
3,98	2%	7.000	250.000	18% Myelo N 6 MetamyeloN 12
3,76		5.400		
3,48	4%	8.000	290.000	
3,24		4.200	250.000	
9gr Hb.		5.000		19% Hémo 1 Promyélo 8 Myélo 6 Métamyélo 4
10gr Hb.		7.600	280.000	

Rate Travers de Doigt	Traitement	Myélogramme
2 T.D.	Extrait de foie 36 ampoules	Moelle polymorphe peu riche
3 T.D.		
2 T.D.		
	30 gouttes par jour cobalt Toraude pendant un mois	
2.T.D.		
	Chlorophylle cobaltée 2cc I.V. Pendant 20jours	Sternum normal peu riche erythroblastose relative
	puis arrêt	
1 T.D.		
1 T.D.		
1 T.D.	Gluconate de cobalt 1 mois	

	G.R. en Millions	Erythro-blastémie %	G.B.	Plaquettes	Myélémie %
	12 gr Hb		7.000	300.000	
	11 gr Hb		5.600	240.000	
	12,5g Hb		12.200	220.000	
	9,5g Hb		6.600	170.000	
	10,2gHb	5%	6.000	220.000	
	11 gr Hb		6.400		31% Hémo 1 Myélo 30
	3,5 M				
	11,2 Hb	4%	6.200	160.000	13% Myélo 8 Métamyélo 5
	3 M. 9,5g Hb		5.000		20%
	10,25 Hb		6.200	250.000	19%
	11gr Hb		7.200	170.000	22%
	10,25 Hb		6.400	140.000	13%
	14gr Hb		7.400	120.000	33% Myéloblastes2 Promyélo 2 Myélo 16 Métamyélo 13

Rate T.D.	Traitement	Myélogramme
0		
0		
1 T.D.		
2,5 T.D.		
1,5 TD		
2 T.D.	Refuse les transfusions Vitascorbol Equanil	Moelle iliaque Ponction blanche
3 T.D.		
	Gluconate de cobalt pendant 2 mois . Refusé les transfusions	
3 T.D.		
3 T.D.		
3 T.D.		
4 T.D.		

	G.R. en Millions	Erythro-blastémie %	G.B.	Plaquettes	Myélémie %
6	11,5 g Hb		10.000	200.000	12%
67	11 gr Hb		4.800		25%
68	3,6 M.	6%	10.400	150.000	26%
-68	9,75 Hb		5.600	40.000	28%
9	10 grHb		5.400		28%
69	4,5 M.		6.600	180.000	40%
70	3 M. 10,5gr Hb		10.000	180.000	12%
70	10,5gr Hb		8.600	270.000	29%
70				100.000	
0	3,6 M.		8.200	300.000	18%
-71	3,3 M.		2.600	140.000	10% Promyélo 2 Myélo N 4 MétamyéloN 4
71	3,4 M.		3.600		27%
-71	3,6,M.		5.200		22%
-72	3,6 M.			170.000	

Rate T.D.	Traitement	Myélogramme
	Nilevan 4 comprimés par jour, pendant un mois	
1 travers de main	Cortancyl, 2omg par jour pendant 10 jours	
5 T.D. Ombilic		
3 T.D.		
		Aspect de S.M. III
	Antibiotiques, Cortancyl 20mg par jour . Transfusions à la demande	S.M. III Inchangée
4 T.D.	Méthotréxate 20mg par semaine Velbé 10mg par semaine	
	Arrêt du Méthotréxate au bout de 6 mois Poursuite du Velbé jusqu'en novembre 1971	
		Série rouge 60% Granuleux 28%
2 T.D. sous l'ombilic		

LISTE DES PHOTOGRAPHIES

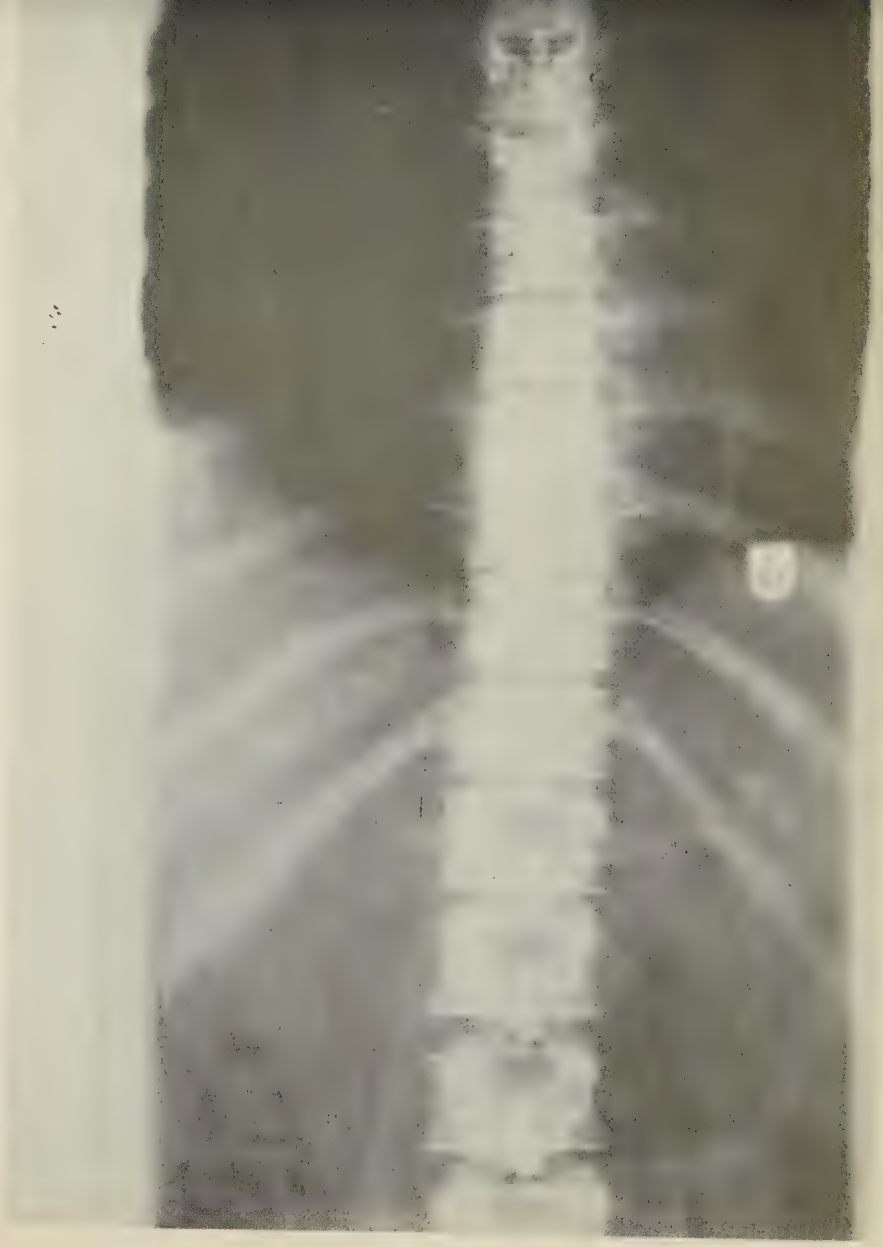
n° 1	–	16. 6.1955		
2	–	5. 9.1962		
3	–	5. 9.1962		
4	–	11.10.1966		
5	–	11.10.1966		
6	–	22. 1.1970	–	Fémur droit
7	–	22. 1.1970	–	Fémur gauche
8	–	16. 3.1970	–	Fémur gauche
9	–	16. 3.1970	–	Fémur gauche
10	–	7. 4.1970		
11	–	14.10.1970	–	Fémur droit
12	–	3.11.1970	–	
13	–	3. 2.1971	–	Fémur droit
14	–	25. 5.1972	–	Humérus gauche
15	–	27. 7.1972	–	Humérus gauche

n° 1 – 16. 6.1955

2 — 5. 9.1962

3 — 5. 9.1962

4 – 11.10.1966



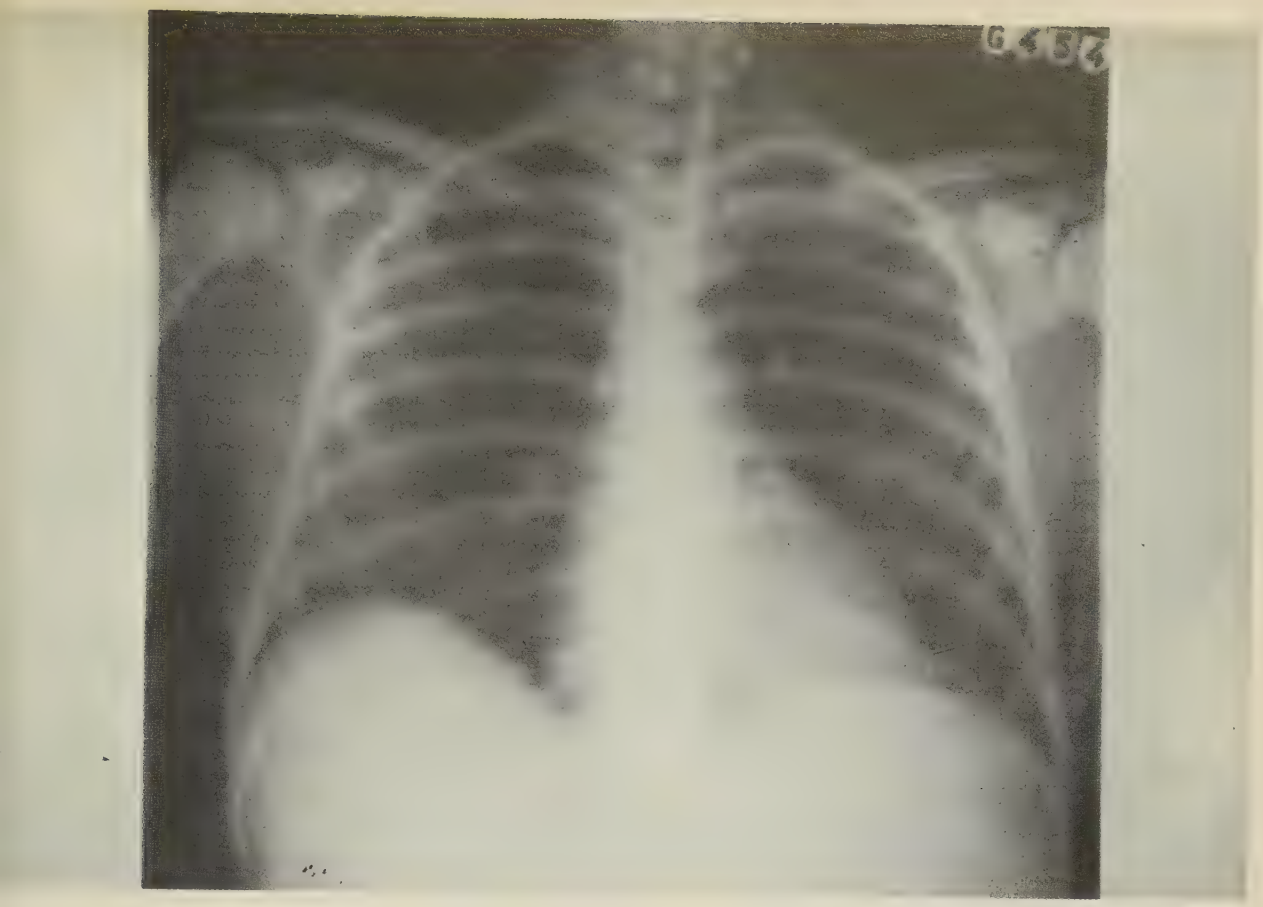
5 – 11.10.1966

7 — 22. 1.1970 — Fémur gauche

6 — 22. 1.1970 — Fémur droit

9 — 16. 3.1970 — Fémur gauche

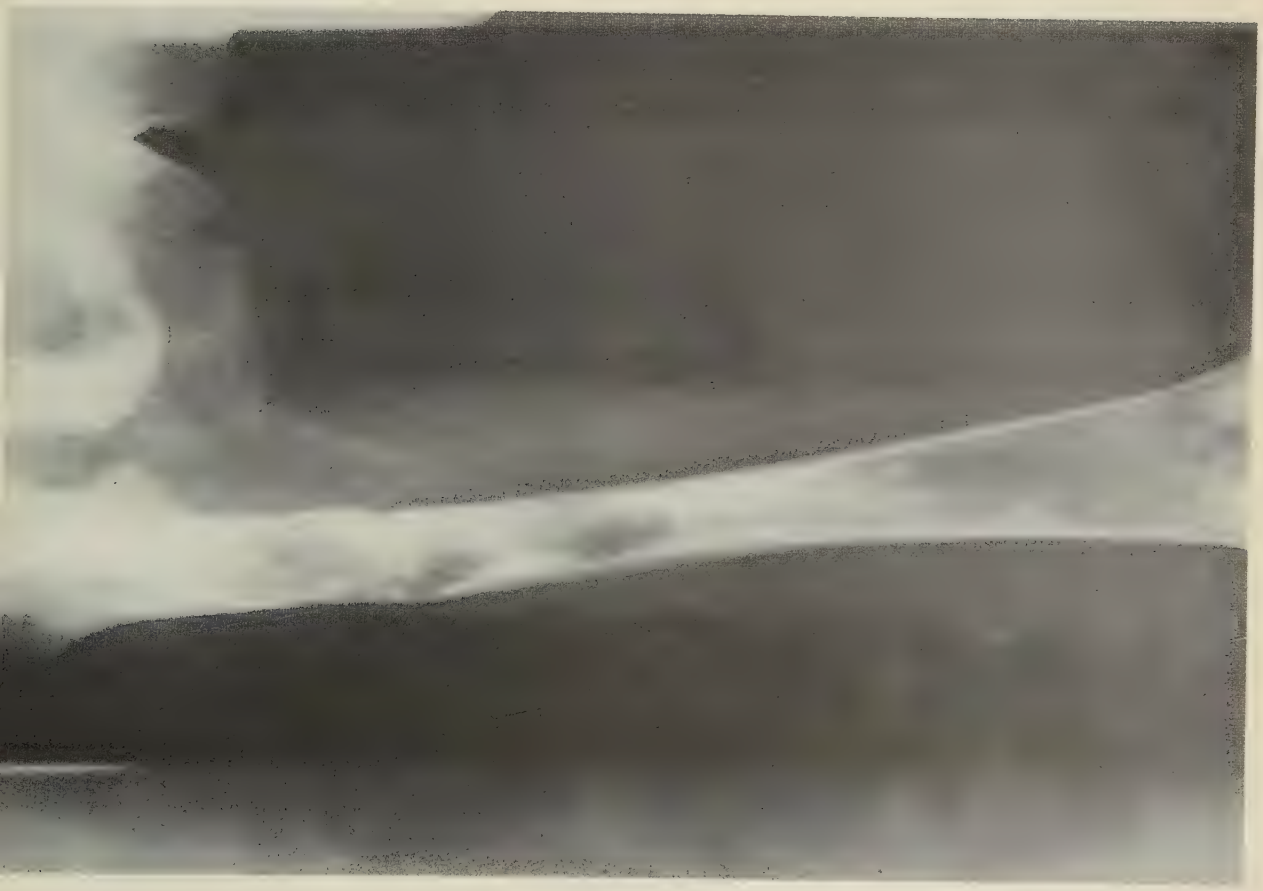
8 — 16. 3.1970 — Fémur gauche



10 — 7. 4.1970

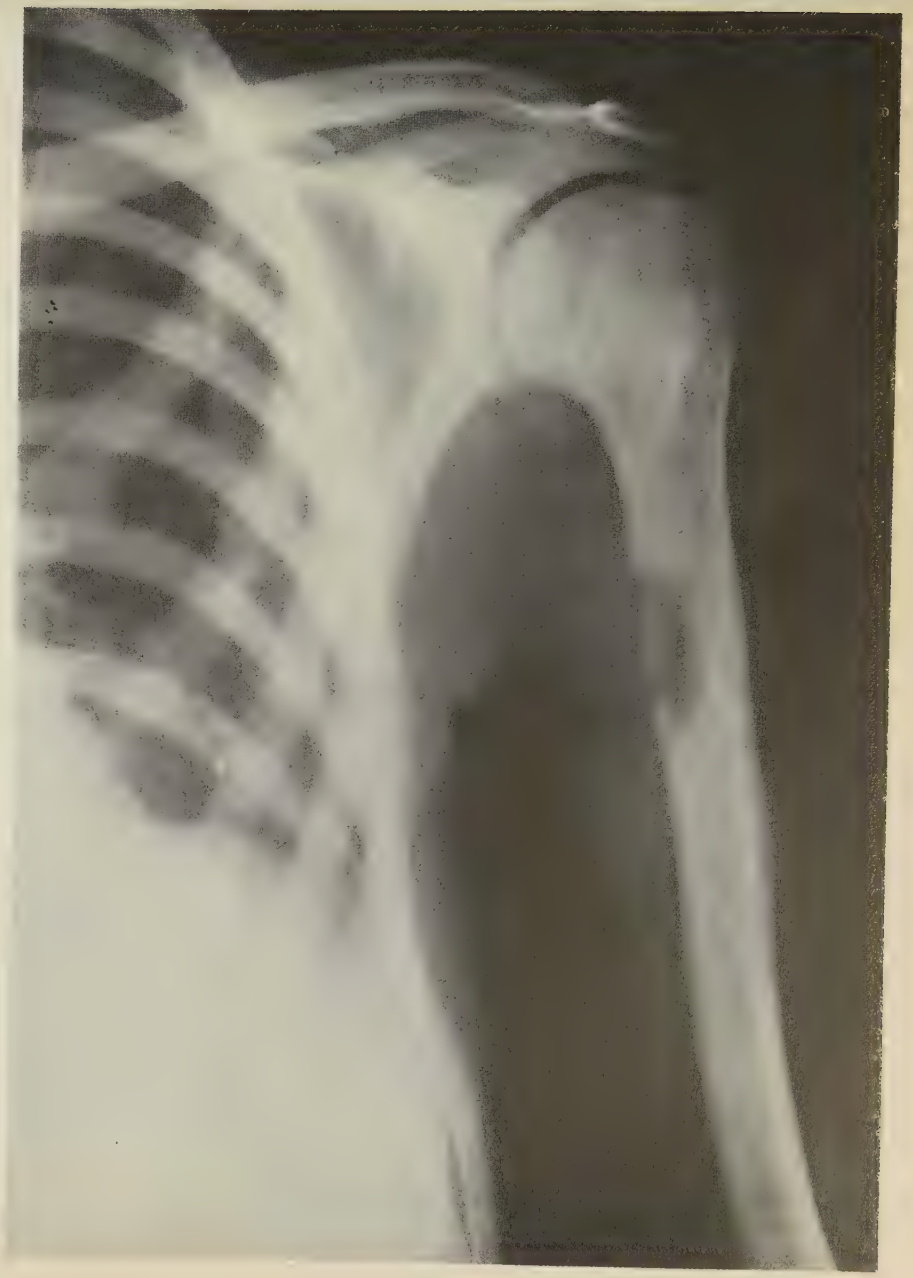
11 — 14.10.1970 — Fémur droit

12 — 3.11.1970 —



13 — 3. 2.1971 — Fémur droit

15 — 27. 7.1972 — Humérus gauche



14 — 25. 5.1972 — Humérus gauche

B I B L I O G R A P H I E

I - ANDREASEN (A.P.) Myélofibrosis. COPENHAGUE, Munsksgaard, I958, 134-136 .

2 - ANDREASEN (A.P.) Myélofibrosis . COPENHAGUE, Munskgaard, 1958, I86p .

3 - ASCHKENASY (A) Communication ;

4 - BERNARD (J) PARIS, Editions médicales Flammarion, 1948 1956
Maladies du sang

5 - BIRCKNER (K) et FREY (J.G) :Ueber die roëntgnologischen, hëmatologiçchen und pathologisch-anatomischen Grundlagen der Anämia leuco-érythroblastico mit myélosklérosis vom Typ VAUGHAN .
Fortschr. Röntgenstraht, 1952, 77, 287-300 .

6 - BOIDIN (L), BOUSSER (J) et DELZANT (O) Myélose décalcifiante et ostéosclérosante .
B.M.S., oc. Méd. Hp. PARIS, 9 décembre 194I n°28-29 77I-775 .

7 - BOUCHUT (L), LEURAT (M) et GUICHARD (A) . Myélose aleucémique décalcifiante . La myélose ostéomalacique .
Le sang, 1934, 8, 925-944 .

8 - BOURONCLE (B.A.), DOAN (C.A.)
Myélofibrosis, Clinicat hématologie and pathologic study of 110 patients .
Amér. J. Méd. Sci. 1962, 243:697-715 .

9 - BOUSSER (J), BENHAMOU (J.P.), CHRISTOL (D) et MAS (M)
Les thrombocytémies .
Pr. Méd., 1957, 65, 347-351 .

10 - BOUSSER (J) et SAVOIE (J.C.)
Les Splénomégalies myéloïdes de l'adulte .
Le sang, 1953, 24, 772-803 .

II - BOUSSER (J), BENHAMOU (J.P.), et SALOMON (J.C.)
Les lésions osseuses au cours des syndromes myéloprolifératifs de l'adulte . Etude clinique et radiologi
Le sang, 31, 159 : 1960 .

12 - BOUSSER (J.), TCHERDAKOFF (P.), GABILAN (J.C.), et CHRISTOL (D.).
A propos de 4 cas de tumeurs rénales ou cérébelleuses associées à une polyglobulie : discussion des rapports possibles entre les deux affections .
Sem. Hôp. Paris, 1959, 35, 2563-257I .

13 - BOUSSER (J.) et SAVOIE (J.C.)
Fréquence méconnue de l'ostéosclérose au cours de l'érythroblastose chronique de l'adulte (ses rapports radiologiques et anatomiques) .
Le sang 1951, 22, 613-618 .

14 - BURSTON (J.) et PINNINGER (J.L.)
The réticulin content of bene marrow in haematological désorders
Brit. J. Haemat. 1963, 9 : 172-184

15 - BUNTING (C.M.) . The blood picture in Hodgkin's disease . Second paper.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 1914, 25 : 173-177 .

16 - Case Repont of Mount Sinaï Hospital
Diffuse ostéoblastic métastases from carcinoma of the stomach .
J. Mt. Sinaï Hosp. 1962, 29 : 451 .

17 - CHABNER (B.A.), HASKELL (C.M.), CANELLOS (G.P.)
Destructive bone lésions inchronic granulocylic leukemia.
Am. J. Méd. 1969, 48. 5 : 401-410 .

18 - CHROME (J.), BOIRON (M.), TANZER RIPAULT (J.), JACQUILLAT
Les caractères histologiques de la moelle osseuse dans la splénomégalie myéloïde.
Sem. Hop. Arch. Anat. Pathol. Fr. 1964, 12 : 58-61 .

19 - CHOMETTE (G.) LAUMONIER (R) et TAYOT (J) .
Anatomie pathologique deslésions osseuses des hémopathies malignes .
Le sang, 1960, 31 :183-199 .

20 - CHURG (J.) et WACHSTEIN (M.)
Osteosclérosis, myélofibrosis and loukémia .
Am. J.M. Sc., 1944, 207 : 141-152 .

21 - CLAUSEN (K.P.) .
Réticulosarcomatis in primary myélofibrosis cancer, 1968, 22 : 136-141 .

22- CLEMENTS (D.G.) et KALMON (E.H.)
Chronic myélogénous : unusual bone change in an adult
Radiology , 1956, 67 : 399-403 .

23 - COCCHI (u) . Röntgendiaghostik der Knochenverän-derungen bei Blutkrankhtein .
Fortschr. Rontgenstrahl., 1952,77 : 276-283 .

24 - CROIZAT (P.), REVOL (L.), MOREL (P.), MOURIQUAND (C.) et DRAPIER .
A propos de 42 cas cliniques de réticulo-myélose aleucémique essentielle (ostéo-fibro-réticulo-myélose)
Le sang, 1958, 29 : 346-383 .

25 - CRAVER (L.F.) TENDERNESS of the sternum in leukémia
Amer. J. Med. Sci., 1927, 174 : 799-801 .

26 - DAMESHEK (W.)
Some spéculations on the myéloproliférative syndromes.
Blood, 1951,6 : 372-375 .

27 - DAMESHEK (W.) and GUNZ (F.)
Leukemia . Znd ed. Grune and Sratton, New.York, 1964,594p.

28 - DAMON (A.), HOLUB (D.A.), Melicow (M.M.) et Uson (A.C.)
Polycythémia and rénal carcinoma . Report of ten new cases, two with long hématologic rémission following néphrectomy.
Amer; J. Méd., 1958, 25 : 182-197 .

29 - DRAPIER (P)
Myélose aleucémique (ostéofibroréticulomyélose à propos de 42 observations .
Thése Lyon, 1957 .

30 - DUHAMEL (G.)
Principaux aspects histo pathologiques des syndromes myélo-prolifératifs .
sem. Hôp. Paris, 38, 2763,1962 .

31 - GALLAIS (H.)
Contribution à l'étude des splénomégalies myéloïdes
Thèse Marseille 1967

32 - GALLAIS (H.), CASANOVA (P.), MURATORE (R.) et OLMER (J.)
Les splénomégalies myéloïdes crytogénétiques .
(Etude de 49 observations . Marseille Méd. 108, n°6,197I

33- GIERTSEN (J.C.)
Polycythémia vera with multiple myéloma . Report of a case
Acta.path. microbiol. scand., 1956, 38, 439-446 .

34 - GROS (C.M.) FRUHLING (L.) et KEILING .
Sarcome myéloblastique du fémur : évolution vers une leucémie myéloïde .
Pr. méd. 1956, 64 : 1570-157I .

35 - GUASCH (J.)
Structure osseuse et leucémie (leucémies classiques et maladie plasmocytomateuse) .
Vème congrés de la société européènne d'hématologie (Freiburg, septembre 1955) Berlin, Springer-Verlag, 1956, 523-546 .

36 - GUASCH (J.), COMPANO (J.)
La ostécmiélo réticulosis idiopatica de forma tumoral
Sangre, 1960,3 : 292-318 .

37 - GUNTZ (F.W.)
The myéloprolifératives disorders .
New Zealand Médical Journal, 1958, 428-433 .

38 - HICKLING (R.A.)
Chronic leukaemic myélosis
Quart.J. Méd. 1937, 6 :253-275 .

39 - HODGSON (J.R.), 666D (C.A.) et HALL (B.E.) .
The roentgenographic aspects of polycythémia vera .
Proc. Mayo cli., 1946, 21 : 152-157 .

40 - HUTT (M.S.R.), FINNIGER (J.L.) et WETHERLEY-MEIN (G.)
The myéloprolifératives disorders, with spécial référence to myélofibrosis .
Blood, 1953,8 : 295-314 .

41 - IKKALA (E.), RAPOLA (J.) et KOTILAINEN (M.)
Polycythemia vera and myelofibrosis
Scand. J. Haemat, 4,1, 1967 .

42 - IZARN (P.), PAGES (A.), EMBERGER (J.M.) .
Histopathologie de la moelle osseuse au cours des myélofibroses avec métoplasie myéloïde hépato-splénique .
Montpellier Med. 1960, 58 :88-96) .

43 - JACKSON (H.), PARKER (F.), et LEMON (H.M.) .
Agnogenic myeloïd metaplasia of the spleen .
New.Engl. J. Med. 1940,222 : 985-995 .

44 - JACQUILLAT (C.) .
Contribution à l'étude des splénomégalies myéloïdes. Aspects cliniques et évolutifs . Etude de la moelle par biopsie . A propos de 60 observations .
Thèse Med. Paris 1962 .

45 - JACOBSON (H.G.), FATEM (H.), SHAPIRO (J.M.), SPAET T.M.) et POPPEL (M.H.)
Agnogenic myeloïd metaptasia.
Radiology, 1959, 72 : 716-725 .

46 - JUST (M.)
Contribution à l'étude des splénomégalies myéloïdes. A propos de 168 observations .
Thèse Med. Paris 1972 .

47 - KEIRNES (J.P.), SAVOIE (J.C.) .
L'ostéomyélosclérose et la réaction de la substance osseuse dans la splénomégalie myéloïde de l'adulte .
Le sang 1953, 24 :833-849 .

48 - KLEMPERER (P.)
Giant cell leukemia
Arch. Path. 1934, 18 : 286 .

49 - Korst (D.R.), CLATANOFF (D.V.) et SCHILLING (R.F.) .
On myélofibrosis .
Arch. Intern. Med., 1956, 97 : 169-183 .

50 - LACROIX (P.)
L'os et les mécanismes de sa formation .
J. Physiologie, 1951, 43 : 385-424

51 - LAWRENCE (J.H.) .
Polycythemia . Physiology, diagnosis and treatment based on 303 cases .
New-York, Grune and Stratton, 1955, 16-19 .

52 - LAYANI (F.) et ASCHKENASY (A.) .
Leucémie myéloïde atypique avec syndrome humoral de myélose et lésions osseuses pagétiques . Myélose ou myélosarcome ? Effet des exsanguino-transfusions et d'un traitement par les sels d'antimoine .
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1948, 64 : 1140-1148 .

53 - LAYANI (F.) et ASCHKENASY (A.) .
Les tumeurs myéloïdes des os .
Transfusion et actualités hématologiques, Publ. s.l.direct. de E. Benhamou et A. Albou, Paris, Masson, 1954 : 536-544 .

54 - LAYANI (F.), ASCHKENASY (A.) et DURUPT (L.) .
Deux cas de lésion périostée au cours de l'érythroblastose chronique de l'adulte .
Rhum 1960 .

55 - LEMAIRE (A.) et DEBRAY (J.) .
Etude clinique et biologique d'un cas de thrombocytémie avec polyglobulie modérée chez une femme atteinte de maladie de Paget .
Le sang 1957, 28 : 222-223 .

56 - LEVRAT (M.), LANTERNIER et MOREL (M.) .
Maladie de Voquez symptomatique d'un cancer de la prostate à marche lente avec métastases osseuses .Guérison de la polyglobulie par le traitement hormonal du cancer .
Lyon. Med. 1950, 183 : 432-435 .

57 - LICHTWITZ (A.), PARLIER (R.) et CLEMENT (D.)
Notions récentes sur la structure du tissu osseux et sur les mécanismes de l'ossification .
S.H.P. Path. et Biol., 1958, 6, III et IV, 294-310 .

58 - LIEVRE (J.A.) et MALLARME (J.) .
Anémie ostéosclérotique
Rev. Rhum. 1949, 16 : 274-279 .

59 - LINMAN (J.W.) et BETHEL (F.H.) .
Agnogenic myéloïd métaplasia
Amer. J. Med. 1957, 22 :107-122 .

60 - MALLARME (J.) et AUZEPY (P.) .
Distinstion nosographique (clinique et hématologique des thrombocytémies .
Le sang, 1957, 28 : 210-214 .

61 - MAYER (G.), MAYER (S.) et WAITZ (R.) .
Rapports de la polycythémie vraie (maladie de Vaquez) avec les myélosclérоses et les leucoses .
Rev. Frat., 12, 2399, 1962 .

62 - METTIER (S.R.) et RUSK (G.Y.) .
Fibrosis of the bone marrow (myélofibrosis associated with leukemoïd blood picture) .
Amer. J. Path., 1937, 13, 377-388 .

63 - MEYER (L.M.), FRIEDMAN (A.B.) et GINSBERG (V.) .
Infiltration of bone with spontaneous fracture in a case of chronic myélogenous leukemia .
Arch. Surg.(Chicago) 1943, 46, 514-517 .

64 - MICHON (P.), ANTOINE (M.), DORNIER (R.) et MOLEY (B.) .
Localisation crannienne isolée d'une ostéosclérose au cours d'une splénomégalie myéloïde .
J. Radiol. Electrol., 1958, 39 :572-574 .

65 - MININNI (G.) et SCARDIGLI (G.° .
Mielosi leucemica cronica con localizzazione ossea pseudo tumorale .
Minerva med., 1951, 42, 1, 1165-1169 .

65'- MOSELEY (J.)
Bone changes in hematologic disorders .
pp. 78-93 .

66- MURATORE (R.) .
Splénomégalies myéloïdes de l'adulte .
Marseille Med. 1967 .

67 - NAUWERK (C.) et MORITZ (F.) .
Atypische leukamie mit osteosklerose .
Dutsch. Arch. f. klin. Med., 1905, 84 : 359 .

68 - NESBITT (J.) et ROTH (R.E.) .
Solitary lytic bone lesion in adult with chronic myelogenous leukemia .
Radiology, 1955, 64 : 724-725 .

69 - OBERLING (C.) et GUERIN (M.) .
Les rapports entre leucémie et cancer à la lumière des recherches expérimentales récentes .
Paris med., 91 :239 .

70 - OLMER (J.) et MONGIN (M.) .
A propos des manifestations osseuses des leucémies . Fracture spontenée du fémur, symptome initial d'une leucémie myéloïde atypique .
Pr. Méd. , 1957, 65 : 1542-1543 .

71 - PEGRUM (G.D.) et RISDON (R.A.) .
The haematological and histological findings in 18 patients with clinical.fractures resembling these of myélofibrosis .
Brit. J. Haemat. 1970, 18 : 475-486 .

72 - PERLES (C.) .
Contribution à l'étude de la splénomégalie myéloïde à propos de 71 observations .
Thèse de médecine 1966 .

73 - PETTIGREW (J.D.), WARD (H.P.) .
Correlation of radiologic, histologic and clinical findings in agnogenic myeloïd metaplasia .
Radiology, 1969, 93 : 541-548 .

74 - PITCOCK (J.A.), REINHARD (E.H.), JUSTUS (B.W.), MENDELSOHN
A clinical and pathological study of seventy cases of myélofibrosis .
Ann. Inter. Med. 1962, 57 : 73-84 .

75 - ROBERTS (B.), MILES (D.) et WOODS (C.) .
Polycythemia vera and myelosclerosis :a bone marrow study .
Brit. J. Haemat. 16, 75, 1969 .
ROBERTS (B.), WOODS (C.), MILES (D.) et PATERSON (C.)
Boneschanges in polycythaemia vera and myelosclerosis .
J. Clin. Path. 1969, 22 :696-700 .

76 - ROHR (K.) .
Myélofibrose et ostéomyélosclérose (syndrome ostéomyéloréticulaire .
Le sang 1955, 25 :224-227 .

77 - ROSENTHAL (D.S.) et MOLONEY (W.C.) .
Myéloïd métaplasia a study of 98 cases .
Postgraduate Med. 1969, 45,n°3, pp 136-142 .

78 - ROYER (P.) .
Classification physiopathologique et étiologique des ostéoses décalcifiantes diffuses .
Rev. Prat., 1959, IX, 1059-1071 .

79 - RICKEWAERT (A.) .
Anatomie et ohysiologie du tissu osseux adulte .
Revue du Prat., 1959,IX, 1043-1053 .

80 - SILVERMAN (F.N.) .
The skeletal lesions in leukemia . Clinical and roentgenographic observations in 103 children, with a review of literature .
Amer. J. Roetgenol, 1948, 59 :818-843 .

81 - SNAPPER (J.) .
Medical clinics on bone diseases .
2e ed., New-York, interscience Publishers, 1949 :281-284 .

82 - STODMEISTER (R.), SANDKUEHLER (S.) .
Osteomyelosklerose und knochenmark fibrose .
Georg. Thieme,Verlag, Stuttgart, 1953 .

83 - STUHL (L.) et ROUFFIAT (J.) .
Les lesions osseuses au cours des leucémies chroniques de l'adulte .
Pr. Med., 1957, 65 : 1196-1199 .

84 - TEILLET (F.), BISMUTH (U.), BOURDON (R.) et BERNARD (J.)
Aspects tumoraux osseux au cours des leucémies .
Rev. du Prat. 1969, 19 .

85 - THOMMEN (B.) et BOUVIER (C.) .
Lésions osseuses atypiques au cours d'une leucémie myéloïde .
Radiol. clin. 1955, 24 :277 .

86 - TOWNSEND (S.R.) .
A single myeloïd bone tumor associated with à blood picture of chronic myelocytic leukaemia .
Canad. Med.Ass., J. 1939, 40 :352-354 .

87 - WAITZ (R.) .
La moelle osseuse dans les splénomégalies myélocytaires erythroblastiques et mégacaryocytaires de l'adulte .
Le sang, 1953, 24 : 820-832 .

88 - WINDHOLZ (F.) et FOSTER (S.E.) .
Bone sclerosis in leukemia and in non leukemia,myelosis .
Amer. J. Roentgenol., 1949,61 :61-76 .

90 - WINTROBE (M.M.) .
Clinical hematology, 4th ed., Philadelphia, Lea &Fibiger, 1956 .

91 - YU (T.F.) .
Secondary out associated myeloproliferative disease .
Arthr. Rhum. 1965, 8 : 765 .